

**Arzneimittelsynthetische Studien
auf dem Gebiet der α' -Acetyl-azastilbene**

AUGUST LECHNER

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548301_0047

Arzneimittelsynthetische Studien
auf dem Gebiet der α' -Acetyl - azastilbene

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt
von
August Lechner
aus
München

April 1964



1. Berichterstatter: Prof. Dr. B. REICHERT

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. BAMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Mai 1964

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
A. Darlegungen der Ergebnisse	
I. Reaktionen des α -Pyridinaldehyds	7
Struktur der Verbindungen	10
II. Reaktionen des β - und γ -Pyridinaldehyds	18
III. Reaktionen des 6-Methylpyridin-2-aldehyds	21
IV. Aminomethylierungsversuche mit α' -Acetyl-azastilbenen	31
V. Pharmakologische Befunde	
1) Bakteriostatische und fungistatische Wirksamkeit	33
2) Über die Lichtschutzwirkung von α' -Acetylazastilbenderivaten	36
3) Spasmolytische Wirksamkeit	40
B. Zusammenfassung	44
C. Beschreibung der Versuche	46
D. Literaturverzeichnis	61

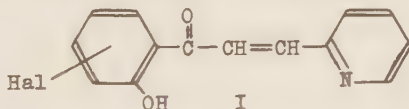
Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München in der Zeit vom Oktober 1960 bis November 1963 durchgeführt.

Meinem hochverehrten akademischen Lehrer,
Herrn Professor Dr. B. REICHERT,
danke ich sehr herzlich für die vielen Anregungen und die unermüdliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

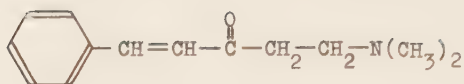
Herrn Professor Dr. E. BAMANN
bin ich für sein wohlwollendes Entgegenkommen und die mir stets erwiesene großzügige Förderung zu tiefem Dank verpflichtet.

Einleitung

In jüngerer Zeit gewinnen Pyridinaldehyde eine steigende Bedeutung bei der Synthese von Arzneimitteln. Die chemische Verwandtschaft mit bestimmten Alkaloiden und Vitaminen, sowie die verschiedenartigen pharmakodynamischen Wirkungsrichtungen anderer einfacher gebauter Pyridinabkömmlinge unterstreichen dieses Interesse. So ist Nicotinsäurediäthylamid kreislaufwirksam, während dem Isonicotinsäurehydrazid eine tuberkulostatische Wirkung zukommt (Lit. 12). Azetale des Pyridin-3-aldehyds finden verbreitet Anwendung als Hyperämika (Lit. 40). Im Jodmethylat des Pyridin-2-aldoxims entdeckte G.STENGER eine stark entgiftende Substanz bei Intoxikationen mit cholinesterasehemmenden Carbamaten (Lit. 48). In der Reihe weiterer Pyridinaldehydderivate verdienen die Arbeiten von R.KUHN und H.R.HENSEL über die bakteriostatischen Eigenschaften von halogenierten 2-Aza-chalkonabkömmlingen vom Typ I Beachtung (Lit. 28).

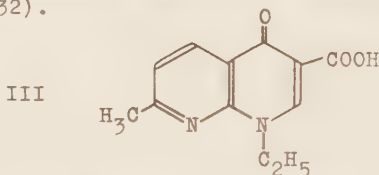


Bemerkenswert dabei ist, daß bei gleichen Reaktionsbedingungen wohl Pyridin-2-aldehyd mit chlor- oder bromhaltigen 2-Oxyacetophenonen unter der Bildung von I reagieren, nicht aber die entsprechenden β - und γ - Aldehyde. Die Einführung einer basischen Gruppe in das Grundgerüst von halogenierten Oxychalkonen, die der antibakteriellen Wirkung von halogenhaltigen Salicilen nahekommen (Lit. 46), geschah, um einerseits die für die bakteriostatische Wirksamkeit offenbar notwendige Carbonylgruppe zu erhalten und zum anderen die Inaktivierung der halogenhaltigen Phenole durch Serumglobuline zu verringern (Lit. 27). Daß aber auch halogenfreie Aminoketone antibakteriell wirksam sein können, zeigten J.H.BURCKHALTER und S.H.JOHNSON u.a. am Aminoketon II (Lit.6).



II

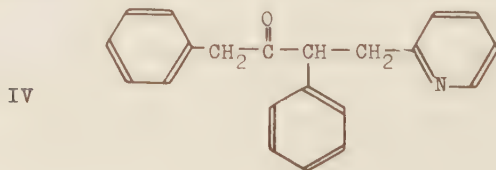
In den letzten Jahren wurden an verschiedenen Naphthyridinderivaten, die als potentielle Pyridinaldehydabkömmlinge aufgefaßt werden können, wertvolle therapeutische Eigenschaften entdeckt. Neben einigen analeptisch wirksamen Benznaphthyridinen (Lit. 49) ist das kürzlich in den Arzneischatz eingeführte Nalidixin (III) besonders hervorzuheben. Es stellt ein neuartiges Chemotherapeutikum gegen gram negative Mikroorganismen dar (Lit. 32).



III

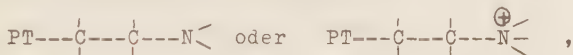
Die für eine antimikrobe Wirksamkeit notwendigen funktionellen Bestandteile dieser Arzneimittelgruppe - ein oder mehrere basische Zentren, Carbonylfunktion - sind auch bei den bisher noch nicht beschriebenen Kondensationsprodukten von Pyridinaldehyden mit Phenylaceton und seinen Alkoxyderivaten zu erwarten. Im pharmakologischen Teil dieser Arbeit wird über die antibakteriellen Eigenschaften dieser Verbindungen berichtet.

Bei Ketobasen wie z.B. 1,3-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-butanon-(2) (IV) stellte P.MARSHALL eine unspezifische Spasmodylsewirkung fest (Lit. 35), deren unspezifische Wirkung wohl auf den strukturellen Unterschied der Verbindung zu den bekannten krampflösenden Substanzen zurückzuführen ist.



IV

Spasmolytika lassen sich in etwas vereinfachender Weise einerseits auf das n e u r a l angreifende A t r o p i n und auf der anderen Seite auf das m u s k u l o t r o p wirksame P a p a v e r i n zurückführen. Für die Entwicklung neuer spasmolytisch wirksamer Verbindungen sind in der Vergangenheit im wesentlichen drei z.T. sich überlappende Forschungsrichtungen festzustellen. Es wurde versucht, durch strukturelle Veränderungen in schon bekannten, meist kompliziert gebauten Molekülen die Hauptwirkung zu verstärken und die teilweise unerwünschten Nebenwirkungen zu verringern. Ein zweiter viel beschrittener Weg ist die Synthese von "gemischt" spasmolytisch wirksamen Körpern, die sowohl atropin- wie auch papaverinartige Eigenschaften in sich vereinigen sollten. Mit zunehmend tiefer werdenden Vorstellungen und Kenntnissen über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und spasmolytischer Wirksamkeit sind in letzter Zeit neue Wege auf dem Gebiet der Synthese nicht mehr eingeschlagen worden. (Lit. 53). Durch Untersuchungen krampflösender Verbindungen, die meist charakterisiert sind durch einen Aufbau



wobei PT den polaren Teil des Moleküls bezeichnet und der Stickstoff entweder in tertiärer oder quartärer Bindung vorliegen kann und durch die Struktur analogie mit dem parasympathicotonen Acetylcholin bestärkt, nimmt man heute an, daß die Spasmolytika im wesentlichen eine Abschirmfunktion gegenüber dem exogen an die Rezeptoren tretenden Acetylcholin ausüben (Lit. 16, 4). Infolge der großen Raumerfüllung durch cyclische oder aliphatische Reste im polaren Teil der Parasympathikolytika ist diesen eine vollständige Annäherung an die polaren Haftpunkte der Rezeptoren im Gegensatz zu dem durch die Estergruppe nur wenig behinderten Acetylcholin nicht möglich.

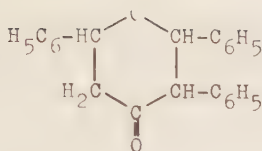
Außer diesen, nach einem polaren Schema aufgebauten Spasmolytika wie z.B. ATROPIN, TRASENTIN^R, BANTHINE^R,

BENACTYCIN u.v.a. stellen eine Reihe von anders gebauten Molekülen, voran das PAPAVERIN mit seinen Derivaten PERPARIN und EUPAVERIN Prototypen der anfangs erwähnten muskultrop wirksamen Spasmolytika dar. Ihr Wirkungsmechanismus ist nicht mit der vorhin erwähnten Theorie in Einklang zu bringen. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist hier die Aminfunktion zusammen mit dem räumlichen Bau für die spasmolytische Wirksamkeit verantwortlich zu machen. Daneben scheinen, zumindest für die Intensität der Wirkung, Alkoxygruppen wesentlich von Bedeutung zu sein. Sowohl das Tetrahydropapaverin als auch der ringoffene Grundkörper Bis-(phenyläthyl)-amin mit seinen Alkoxyderivaten zeigen eine, wenn auch häufig schwächere Spasmolysewirkung (Lit. 7).

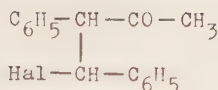
Da bei der Kondensation von Pyridinaldehyden mit Benzylalkylketonen Produkte zu erwarten waren, die in pharmakodynamischer Hinsicht sowohl zu dem Schema der polar gebauten Acetylcholinantagonisten als auch zum zuletzt aufgeführten Amintyp in naher Beziehung stehen, konnte von den neuen Verbindungen mit ziemlicher Sicherheit eine spasmolytische Wirksamkeit erwartet werden. Die im pharmakologischen Teil aufgeführten Ergebnisse über die positiv verlaufenen Untersuchungen geben hierüber Aufschluß.

Durch die in der Literatur erwähnten teilweise anormal verlaufenden Umsetzungen von Benzaldehyd mit Phenylaceton und seinen verschiedenen Alkoxyderivaten einerseits und wegen des teils gleichen teils unterschiedlichen Verhaltens des α -Pyridinaldehyds und des Benzaldehyds bei gleichen Reaktionsbedingungen andererseits, erhalten die Kondensationsversuche von Pyridinaldehyden mit Phenylaceton und seinen Abkömmlingen ein besonderes Interesse. Wie G.GOLDSCHMIEDT zeigen konnte, entsteht bei der basisch katalysierten Kondensation von Benzaldehyd mit Phenylaceton neben der Verbindung V ein γ -Pyron VI, während bei Säurekatalyse das Pyron VII gebildet wird (Lit. 14).



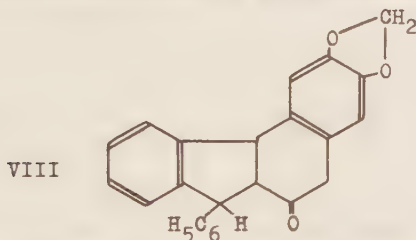


VI



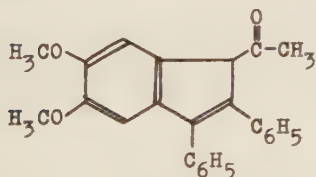
VII

In der Reihe der säurekatalysierten gemischten Aldolkondensationen beschrieb später E.KOHLSTAEDT, daß bei Verwendung von substituierten Phenylacetonen verschiedene anormale Produkte auftreten. So wurde aus 3,4-Methylenedioxyphenylacetone und Benzaldehyd eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{24}H_{18}O_3$ erhalten. Auf Grund seiner Untersuchungen bezeichnete KOHLSTAEDT die Substanz als Fluorenderivat VIII (Lit. 25).

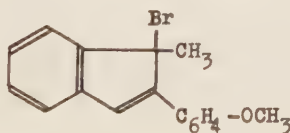


VIII

WEN FAN YÜ fand, daß 3,4-Dimethoxyphenylacetone und Benzaldehyd bei der Bromwasserstoff/Eisessig-Katalyse unter Bildung von IX miteinander reagieren. 4-Methoxyphenylacetone und Benzaldehyd lieferten dagegen zwei Reaktionsprodukte, von denen eine Verbindung die Bruttoformel $C_{31}H_{24}O_2$ aufwies. Ihre Konstitution konnte bisher nicht geklärt werden. Der zweiten isolierbaren Substanz wurde die Konstitution des Indenderivates X zugeschrieben (Lit. 52).

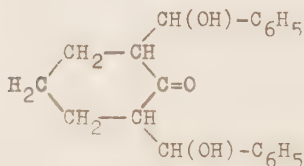


IX

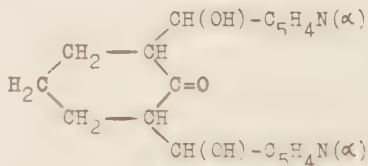


X

Bei vergleichenden Untersuchungen über die durch Cyanid-
ionen katalysierte Acyloinkondensation stellten C.HARRIS
und G.LENART ein gleichsinniges Verhalten von Benzaldehyd
und α -Pyridinaldehyd fest (Lit. 18). Später wiesen W.MATHES
und W.SAVERMILCH nach, daß durch gasförmige Blausäure wohl
Pyridoin-, aber keine Benzoinbildung aus den entsprechen-
den Aldehyden möglich ist (Lit. 36). Von weiteren gleich
verlaufenden Reaktionen sei noch die Kondensation von Benz-
aldehyd und Cyclohexanon aufgeführt, die zum 1,3-Bis-(α -oxy-
benzylcyclohexanon-2) (XIII) führt (Lit. 50) und eine
Parallele in der Kondensation von α -Pyridinaldehyd mit Cyclo-
hexanon unter Bildung von XIV findet (Lit. 18).



XIII



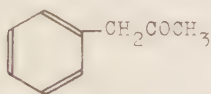
XIV

Etwa ebenso häufig wie über das analoge Verhalten der
beiden Aldehyde finden sich in der Literatur Hinweise über
ihre Unterschiede bei chemischen Reaktionen. So führt die
Umsetzung von Benzaldehyd mit Ammoniak über das Hydrobenz-
amid zum Amerin, das ein fünf-, sechsgliedriges Ringsystem enthält
(Lit. 30), während α -Pyridinaldehyd mit 3 Mol Ammoniak in
das sechsgliedrige 2,4,6-Tri-(α -pyridyl)-hexahydro-1,3,5-
triazin übergeht (Lit. 18). Ein außergewöhnlich großer
Unterschied in der Reaktivität der beiden Aldehyde findet
sich im Verhalten gegenüber Hippursäure. Nach E.ERLENMEYER
bildet Benzaldehyd mit der Säure ein Azlacton (Lit. 10).
Im Gegensatz dazu ist nach L.OVERHOFF eine analoge Konden-
sation in der Pyridinreihe nicht durchführbar (Lit. 41).

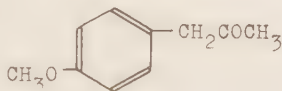
A. Darlegung der Ergebnisse

I. Reaktionen des α -Pyridinaldehyds

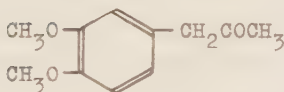
Die Kondensationsversuche wurden mit folgenden Ketonen durchgeführt:



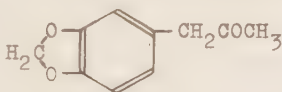
Phenylacetone (XV)



4-Methoxyphenylacetone (XVI)



3,4-Dimethoxyphenylacetone (XVII)



3,4-Methylenedioxyphenylacetone (XVIII)

Als Kondensationsmittel fand eine bei 0° gesättigte Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig Verwendung.

Wie WEN FAN YÜ gezeigt hat, ist die Bildung der von ihm aus XVI und XVII mit Benzaldehyd erhaltenen Verbindungen X und IX abhängig von dem Mengenverhältnis der eingesetzten Aldehyde und Ketone. Weiter konnte festgestellt werden, daß die Bromwasserstoffsäure-Konzentration von entscheidender Bedeutung für die Art des Reaktionsverlaufes war (Lit. 52, 25).

In den eigenen Versuchen wurde das Molverhältnis Aldehyd : Keton stufenweise von 1 : 1 bis 2 : 1 geändert. Es fanden eine reine gesättigte Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung und ein Gemisch von 50 Vol.% Bromwasserstoff-Eisessig und 50 Vol.% Eisessig Verwendung. Bei allen Kondensationsversuchen war neben dem weiter unten beschriebenen α -Pyridoin die Bildung von jeweils nur einem kristallisier-

baren Produkt zu beobachten.

Bei Abwandlung des Molverhältnisses Aldehyd : Keton zeigte sich, daß die Ausbeuten am höchsten waren, wenn das Keton im Überschuß von etwa 10 % eingesetzt wurde. Bei Anwendung von überschüssigen Mengen des Aldehyds stieg der Anteil an schmierigen Rückständen, die weder kristallisierbar noch destillierbar waren.

Ähnliche Ergebnisse erzielte man durch Veränderung der Säurekonzentration. Hier erwies sich das Gemisch aus Bromwasserstoff-Eisessig und Eisessig als besonders vorteilhaft. Bei höherer Konzentration von Bromwasserstoff trat in wesentlich stärkerem Maße α -Pyridoin als Nebenprodukt auf. Da in der Bromwasserstoffsäure-Eisessig-Lösung stets geringe Mengen an freiem Brom vorhanden sind, dürfte die vermehrte Entstehung von α -Pyridoin bei Anwendung der unverdünnten Lösung darauf zurückzuführen sein. Dieser Befund steht in Einklang mit der von H.HENSEL gemachten Beobachtung, nach der die durch Eisessig katalysierte Pyridoinbildung durch freie Halogene eine starke Förderung erfährt (Lit. 20).

Die Reaktionszeit ist für die Ausbeute von weniger großer Bedeutung. Bisweilen werden bei Einhaltung der vorher erwähnten optimalen Bedingungen zur Verhinderung von unerwünschten Nebenreaktionen schon nach Ablauf von etwa 24 Stunden Ausbeuten von über 80 % erzielt. Im allgemeinen steigt die Menge des gebildeten Hauptproduktes nach Ablauf von 48 Stunden nur mehr um geringe Prozentanteile an.

In der Tabelle 1 ist die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes von dem Verhältnis der eingesetzten Komponenten und der Zeit bei der Bildung der verschiedenen Reaktionsprodukte bei einigen charakteristisch verlaufenden Versuchen angegeben.

Tabelle 1

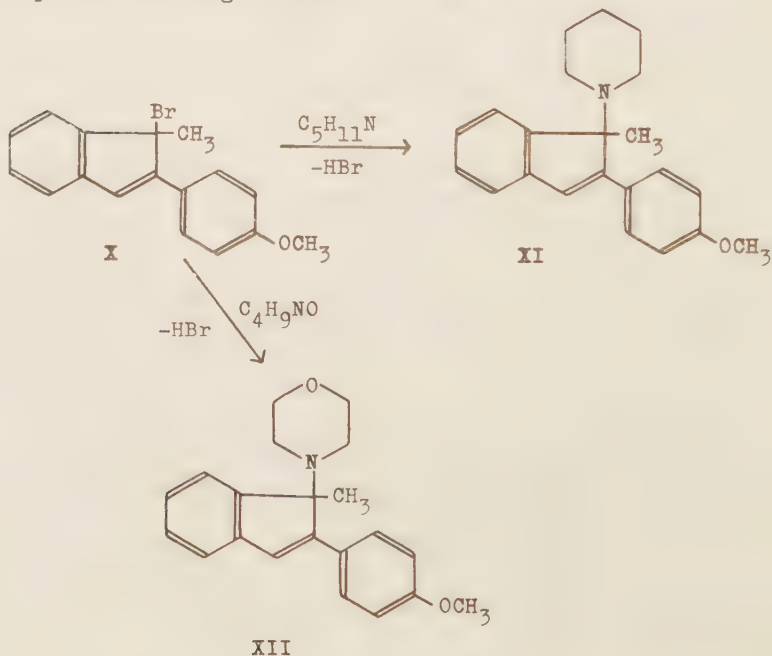
Substanz	a	b	c	d	e	f	g
XIX	1	1	1	2	36 Std.	60 %	starke Pyridoin- bildung
XIX	1	1	1	1	24 Std.	75 %	Pyridoin- bildung
XIX	1	1	1	1	8 Tage	88 %	Pyridoin- bildung
XX	1	1	1	1	17 Std.	86 %	Pyridoin- bildung
XX	1	1	1	1,33	24 Std.	84 %	vermehrte Pyridoin- bildung
XX	1	1	1	1 0,33	24 Std. 24 Std.	98 %	---
XX	1	1	1	1 0,33	24 Std. 24 Std.	95 %	---
XXI	1	0,85	1	1,5	24 Std.	38 %	starke Verharzung und Pyridoin- bildung
XXII	2	1	1	2	24 Std.	5 %	sehr starke Verharzung
XXII	1 nach weiteren 7 Tagen bei 5	1	1	1	48 Std. 0	63 % 20 %	mäßige Verharzung

a = Menge des angewendeten Aldehyds in Mol
 b = Menge des eingesetzten Ketons in Mol
 c = Anteil Eisessig
 d = Anteil Bromwasserstoff-Eisessig
 e = Reaktionszeit
 f = Ausbeute an Rohprodukt
 g = Nebenreaktionen

Die Kondensationen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.
Ausnahme bei XXII.

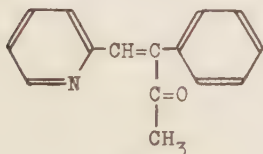
Struktur der erhaltenen Verbindungen

Die Verbrennungsdaten der Substanzen XIX, XX, XXI und XXII deuten auf die Bildung von Kondensationsprodukten, die aus einem Mol Aldehyd und einem Mol Keton unter Austritt von einem Mol Wasser entstanden sind. Die Reaktion nimmt hier einen anderen Verlauf als bei Verwendung von Benzaldehyd an Stelle des α -Pyridinaldehyds. Neben einem Körper der Zusammensetzung $C_{31}H_{24}O_2$ hat WEN FAN YÜ bei der Kondensation von Benzaldehyd mit 4-Methoxyphenylaceton in Bromwasserstoff-Eisessig das Indenderivat X isoliert, dessen Bromatom leicht durch organische Basen austauschbar ist (Lit. 52). So erhielt er beim Schütteln von X mit Piperidin in verdünntem Alkohol die Verbindung XI. Der Reaktionsverlauf konnte in eigenen Versuchen durch die auf ähnlichem Wege durchgeführte Darstellung von XII aus X mit Morpholin bestätigt werden.

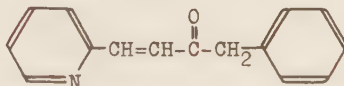


Aus 3,4-Dimethoxyphenylaceton und Benzaldehyd entstand nach WEN FAN YÜ die Verbindung IX (Formel siehe Seite 5). E.KOHLSTAEDT fand bei der Reaktion von 3,4-Methylenedioxyphenylaceton mit Benzaldehyd in saurem Medium das Fluoren-derivat VIII (Formel siehe Seite 5, Lit. 25), dem allerdings nach WEN FAN YÜ keine Realität zukommt (Lit. 52).

Bei den Verbindungen XIX, XX, XXI und XXII handelt es sich, wie die Fällung der freien Base aus wässriger Lösung mit Alkalien und die Titration nach Volhard zeigt, um bromwasserstoffsäure Salze. Durch Darstellung der Oxime XXIII und XXIV, sowie durch die ausgeprägten Banden im Infrarotspektrum bei etwa 1700 cm^{-1} (siehe Abb. 1 - 4) konnte der Ketoncharakter aufgezeigt werden. Durch die für gewöhnlich größere Reaktionsbereitschaft der Carbonylgruppe des Aldehyds gegenüber der des Ketons reagiert der Pyridinaldehyd bei der gemischten Aldolkondensation als Carbonyl-, Phenylaceton als Methylenkomponente. Es wäre demnach aus Pyridin-2-aldehyd und Phenylaceton die Bildung von XIX oder XIX a möglich:

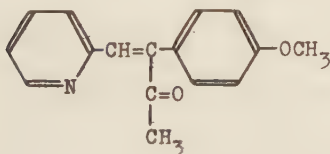


XIX

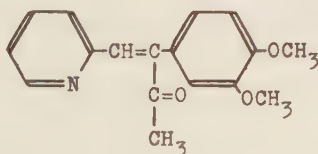


XIX a

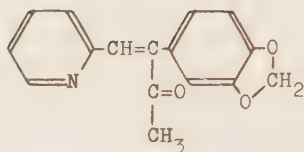
Auf Grund weiter unten angeführter Ergebnisse wurde der Verbindung die Formel XIX zuerteilt. In Analogie zu diesen Befunden kann man auch für XX, XXI und XXII nachstehende Konstitutionen annehmen.



XX



XXI

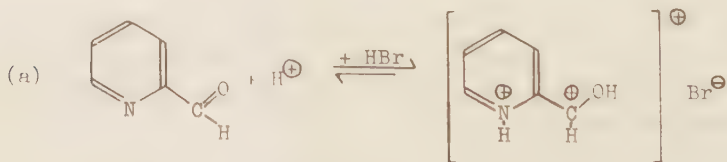


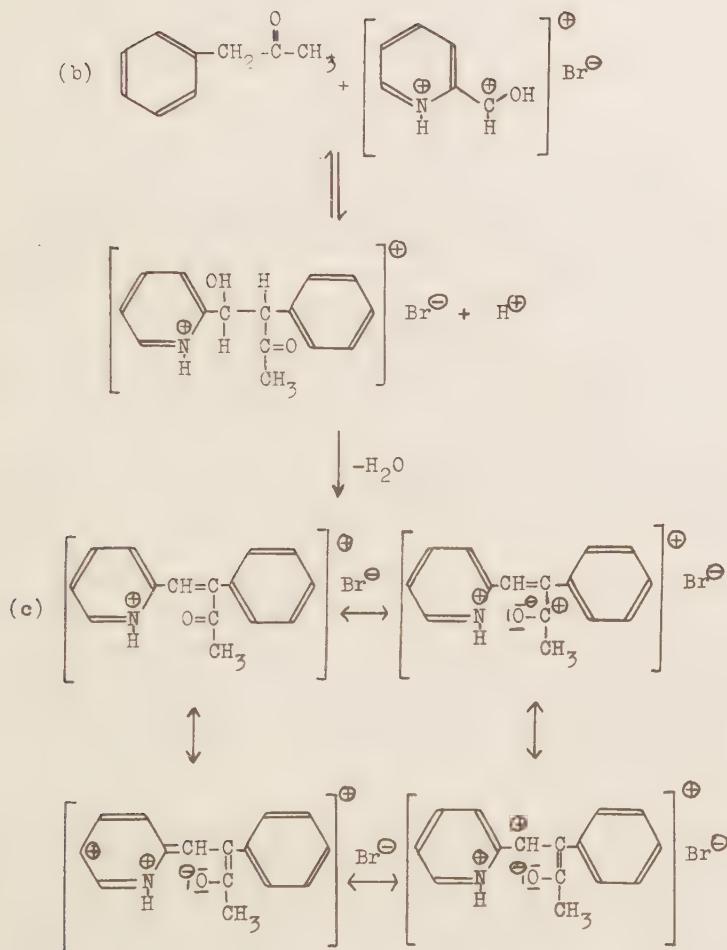
XXII

Die größere Reaktivität der Methylengruppe gegenüber der Methylgruppe bei Säurekatalyse in asymmetrischen Ketonen beschreiben C.HARRIES und G.MÜLLER (Lit. 17), die bei der Kondensation von Benzaldehyd mit Methyläthylketon 4-Phenyl-3-methyl-3-butenon-(2) erhielten. Nach G.GOLDSCHMIEDT bildet sich bei alkalischer Aldolkondensation aus Benzaldehyd und Phenylacetone Benzylstyrylketon, während durch Säurekatalyse 3,4-Diphenyl-3-butenon-(2) entsteht (Lit. 14).

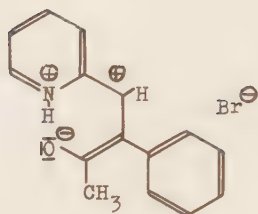
Der Bildungsmechanismus der in den eigenen Versuchen erhaltenen α' -Acetyl-2-azastilbene wäre nach R.P.BELL (Lit. 2) folgendermaßen zu interpretieren:

Der α -Pyridinaldehyd übernimmt in saurem Medium nach Übergang in die Salzform ein Proton der Säure und bildet das alkylierende Carbeniumkation (a), welches mit der reaktiven Methylengruppe des Phenylacetons unter Ketolbildung reagiert (b). Durch anschließende Wasserabspaltung entsteht ein α,β -ungesättigtes Keton, das in hohem Maße mesomeriestabilisiert ist.





Durch den räumlichen Bau einer angenommenen Transverbindung bedingt, besteht außerdem die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen dem positiv geladenen Stickstoffatom und der polarisierbaren Carbonylgruppe:



Versuche, die >C=C< - Bindung durch katalytische Hydrierung nachzuweisen, mißlangen. Als Katalysatoren fanden Platinoxid und Palladium-Tierkohle Verwendung, als Lösungsmittel Wasser, Äthanol (50 %ig), Methanol (50 %ig) sowie Eisessig. In diesen Fällen waren die salzsauren bzw. bromwasserstoffsäuren Salze eingesetzt worden. Bei Hydrierungsversuchen der freien Basen wurden diese in 96 %igem Alkohol gelöst.

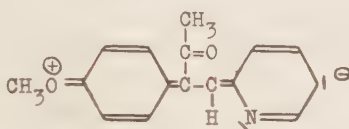
Eine Erklärung für den negativen Ausfall bietet die oben erwähnte zwitterionische Resonanzstabilisierung.

Die Addition von Brom an die >C=C< - Bindung konnte weder in wässrigem Medium noch in organischen Lösungsmitteln wie Essigsäure, Chloroform oder Tetrachlorkohlensstoff beobachtet werden. Dafür dürfte die starke sterische Hinderung verantwortlich sein. Die Anwendung eines Bromüberschusses führt, wie weiter unten näher ausgeführt werden wird, zu Perbromiden.

Im Gegensatz zur negativen Bromaddition verläuft die Baeyersche Permanganatprobe positiv. Dies steht wiederum in Einklang mit den Befunden von G.GOLDSCHMIEDT und G.KNOEPFER, die beobachteten, daß α -Acetylstilben in der Kälte wohl eine Kaliumpermanganatlösung, aber keine Bromlösung entfärbt (Lit. 15).

Der deutlichste Hinweis auf die >C=C< - Bindung gelang jedoch durch Vergleich der IR-Spektren von XIX, XX, XXI und XXII (Abb. 1 - 4) mit dem Spektrum von Zimtaldehyd, bei dem ebenfalls die Gruppierung >C=C-C=O vorliegt.

Hier findet man eine Bande bei 1624 cm^{-1} . Bei den vorher erwähnten Verbindungen liegen diese der Doppelbindung zuzuordnenden Banden bei 1620 cm^{-1} . Dabei ist es von Interesse, daß diese im Spektrum von XIX eine starke Intensität aufweist. Im Gegensatz dazu sind diese Banden bei XX, XXI und XXII nur mehr sehr gering ausgeprägt. Es ist dies wohl auf die 4- bzw. 3,4-Substitution im Benzolring zurückzuführen. Durch diesen Einfluß ist die Ausbildung einer chinoiden Grenzstruktur möglich:



Dadurch findet die Intensitätsabnahme der Banden bei 1620 cm^{-1} in den Spektren von XX, XXI und XXII ihre Erklärung.

Zur weiteren Strukturaufklärung wurden oxydative Abbauversuche mit wässriger Kaliumpermanganatlösung unternommen. Es war in allen Fällen eine Spaltung in Benzoesäurederivate und α -Pyridincarbonsäure zu beobachten. Ihre Identität konnte durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt sichergestellt werden. Die Pyridincarbonsäure wurde nach H.WEIDEL isoliert (Lit. 51).

Durch diese Untersuchungen war der Nachweis erbracht, daß die Kondensation von α -Pyridinaldehyd und Phenylaceton und seinen Abkömmlingen XVI, XVII und XVIII durch Bromwasserstoff in Eisessig am α -Kohlenstoffatom des Ketons unter Bildung der entsprechenden α,β -ungesättigten Pyridinoketone bzw. ihrer bromwasserstoffsäuren Salze erfolgt. Wie schon erwähnt, wurde bei sämtlichen Versuchen jeweils nur eine Form der beiden möglichen Stereoisomeren gefunden. Auf Grund der im Kalottenmodell sichtbaren starken sterischen Hinderung bei der Bildung des cis-Modelles kann man daher mit großer Wahrscheinlichkeit für alle Kondensationsprodukte die trans-Form annehmen.

Abb. 1: IR-Spektrum von XIX in Chloroform

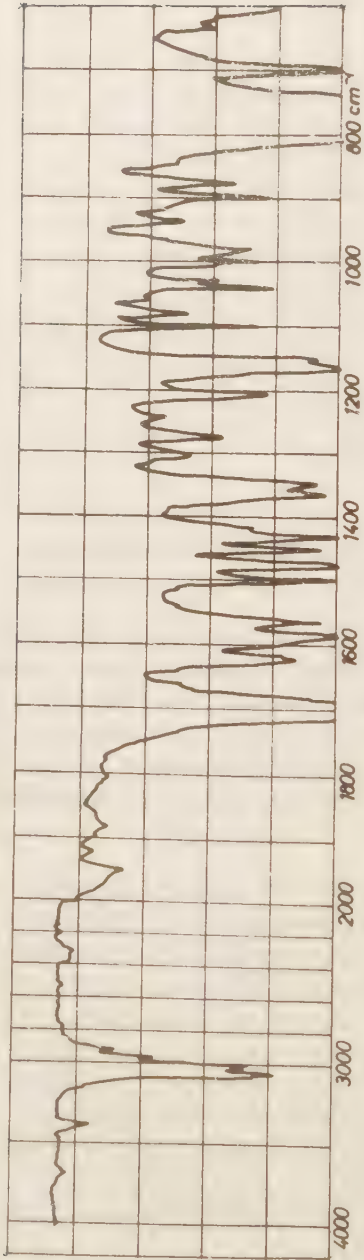


Abb. 2: IR-Spektrum von XX in Chloroform

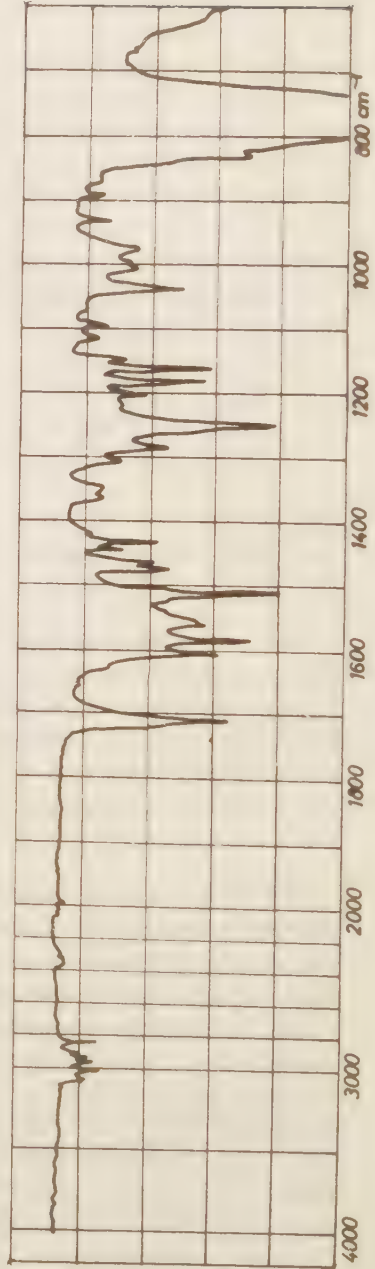


Abb. 3: IR-Spektrum von XXI in Chloroform

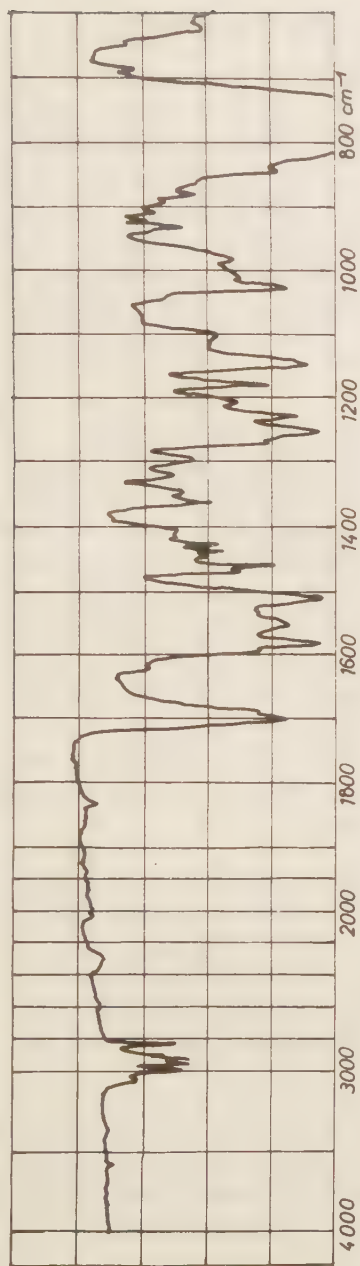
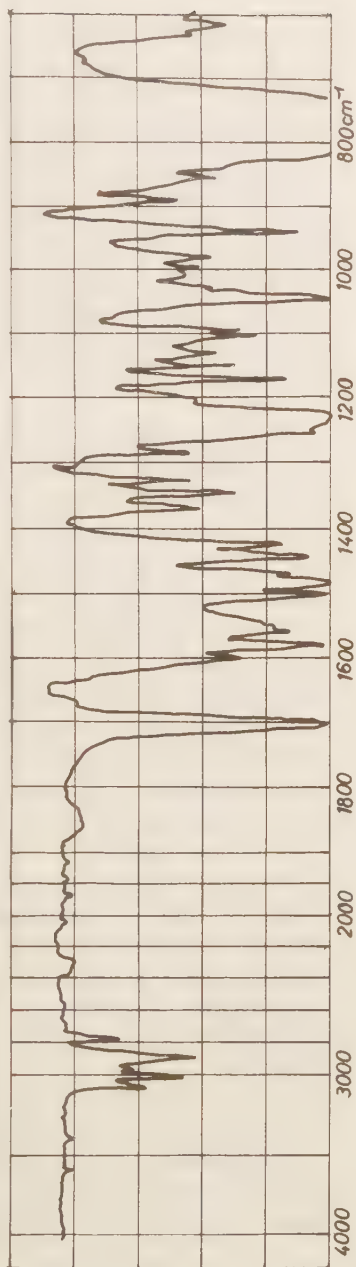


Abb. 4: IR-Spektrum von XXII in Chloroform



II. Reaktionen des β - und γ -Pyridinaldehyds

Durch ein zum Teil unterschiedliches Verhalten der einzelnen Pyridinaldehyde unter gleichen Reaktionsbedingungen (Lit. 24a; 36a) waren beim β - und γ -Pyridinaldehyd Analoga zu den im Abschnitt I beschriebenen Reaktionen des α -Pyridinaldehyds zwar wahrscheinlich, aber nicht mit Sicherheit zu erwarten. Um in diesem Zusammenhang einen bisher fehlenden Überblick zu erhalten, wurden in, wie im ersten Teil erwähnten, sauer katalysierten Kondensationen die Ketone XV, XVI und XVIII mit dem β - und dem γ -Pyridinaldehyd umgesetzt.

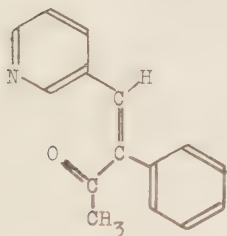
Ein weiterer Grund, diese Versuche durchzuführen, waren neben der Wahrscheinlichkeit der Bildung isomerer Verbindungen von XIX, XX und XXII die pharmakologischen Eigenschaften der neu erhaltenen Produkte. So konnten W.H.HUND und R.J.FOSBINDER (Lit. 22) sowie A.DORNOW und K.BRUNCKEN (Lit. 9) u. a. bei den Synthesen von Aminoalkoholen der Pyridinreihe zeigen, daß durch Verschiebung der Verknüpfungsstelle der Seitenkette die Richtung der physiologischen Wirksamkeit in sehr großem Maße beeinflusst wird. Während die Pyridin-2-Verbindung histaminähnliche Eigenschaften aufweist, ist beim Pyridyl-3-Äthylamin eine adrenalinähnliche, beim Pyridyl-4-Isomeren eine ephedrinartige, sympathomimetische Wirkung zu verzeichnen.

Als Kondensationsmittel kam, wie unter I beschrieben, Bromwasserstoffsäure in Eisessig zur Anwendung. Man erhielt nach der Aufarbeitung in z.T. guten Ausbeuten jeweils nur einen einheitlichen Körper, analog den Verbindungen XIX, XX und XXII, der aus einem Mol Keton und einem Mol des entsprechenden Aldehyds unter Wasseraustritt entstanden war.

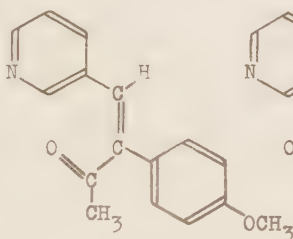
Durch Oxydationsversuche mit Kaliumpermanganat in verdünnter Lösung konnte die Lage der $>C=C<$ -Bindung festgestellt werden. Die Ketonfunktion wurde durch die Darstellung von Oximen, Semicarbazonen und Dinitrophenylhydrazonen nachgewiesen. Außerdem ist in den IR-Spektren der

Kondensationsprodukte eine weitgehende Übereinstimmung mit den Spektren der Verbindungen XIX, XX, XXI und XXII zu ersehen. Auch hier sind bei den freien Basen XXV und XXVIII die der $C=C$ - Valenzschwingung zuzuordnenden Banden bei 1620 cm^{-1} gut ausgeprägt, bei den Verbindungen XXVI, XXVII, XXIX und XXX dagegen nur mehr als Schultern ausgebildet. Außerdem finden sich bei allen Substanzen der $C=O$ - Valenzschwingung zugehörige sehr intensive Banden bei etwa 1700 cm^{-1} . Dies läßt nach H. SEIDEL auf die Gruppierung $>C=O$ schließen (Lit. 5). Zum Vergleich sind in den Abbildungen 5 und 6 die IR-Spektren von XXVI und XXIX wiedergegeben.

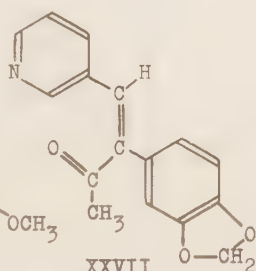
Den freien Basen der Kondensationsprodukte können somit folgende Formeln zuerteilt werden:



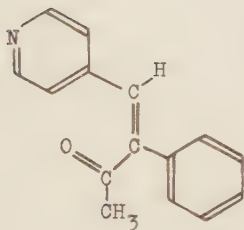
XXV



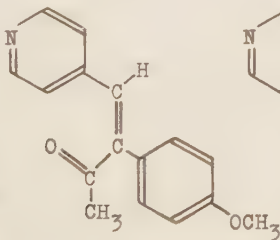
XXVI



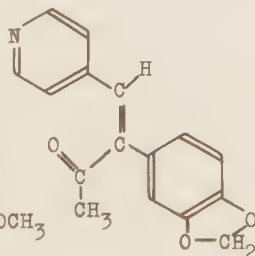
XXVII



XXVIII



XXIX



XXX

Die Darstellung der charakteristischen Ketonderivate wird im Teil C beschrieben.

Abb. 5: IR-Spektrum von XXVI in Chloroform

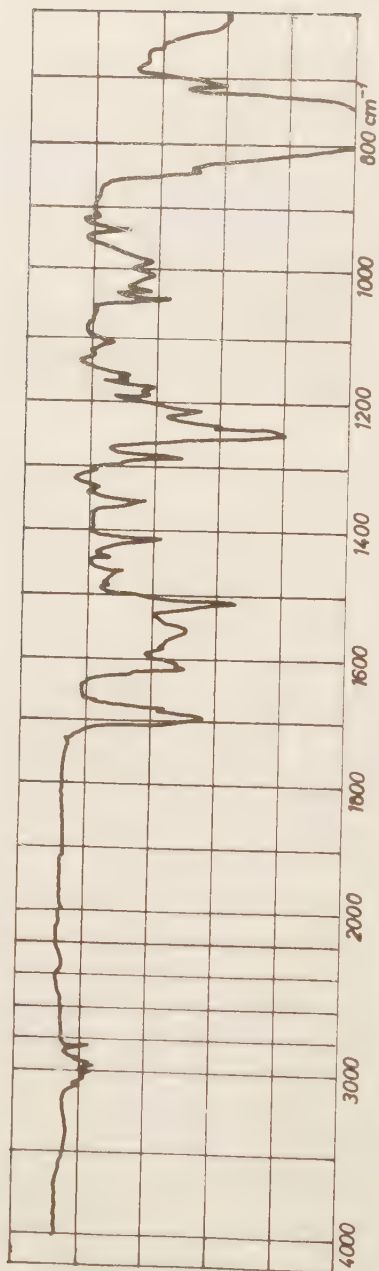
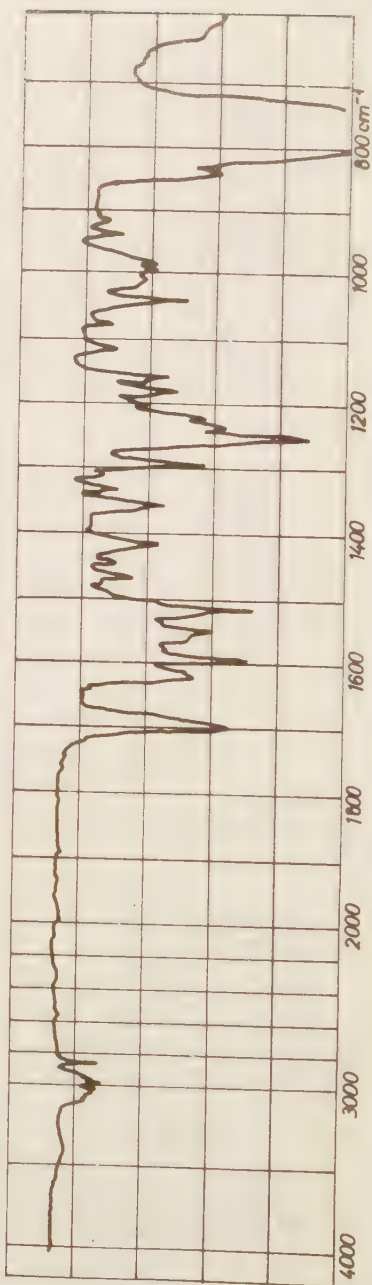
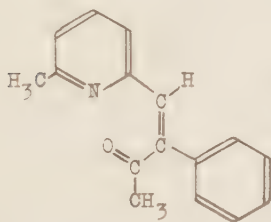


Abb. 6: IR-Spektrum von XXIX in Chloroform

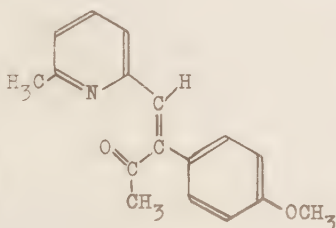


III. Reaktionen des 6-Methyl-pyridin-2-aldehyds und seiner mit XV und XVI erhaltenen Kondensationsprodukte.

Es konnte bei den unter I und II beschriebenen Kondensationsversuchen gezeigt werden, daß die Bildung der Pyridinoketone einer sauer katalysierten Aldolkondensation entspricht. Daher war nicht anzunehmen, daß die Verwendung von 6-methylsubstituiertem Pyridin-2-aldehyd zu anormalen Reaktionsprodukten führen würde. In der Tat erhält man auch aus Phenylacetone (XV) und p-Methoxyphenylacetone (XVI) mit 6-Methyl-pyridin-2-aldehyd unter den üblichen Reaktionsbedingungen die Verbindungen XXXV und XXXVI.



XXXV



XXXVI

Die Struktur dieser Substanzen wurde durch die Bestimmung der C,H,N - Werte sowie durch Bildung des Oxims XXXVII, die weitgehende Übereinstimmung der Infrarotspektren von XXXV und XXXVI mit denen von XIX und XX und durch Oxidationsversuche mit Kaliumpermanganat gesichert. Im letztgenannten Fall erhielt man als Spaltprodukte Benzoesäure bzw. Anissäure und 6-Methylpyridin-2-carbonsäure, die nach A.LADENBURG (Lit. 29) als Kupfersalz isoliert und identifiziert wurde.

Wie schon bei der Bildung der am Pyridinring nicht substituierten Verbindungen XIX, XX, XXI und XXII festzustellen war, sind die Ausbeuten am besten, wenn das Keton in geringem Überschuß angewendet wird und das anfängliche Mischungs-

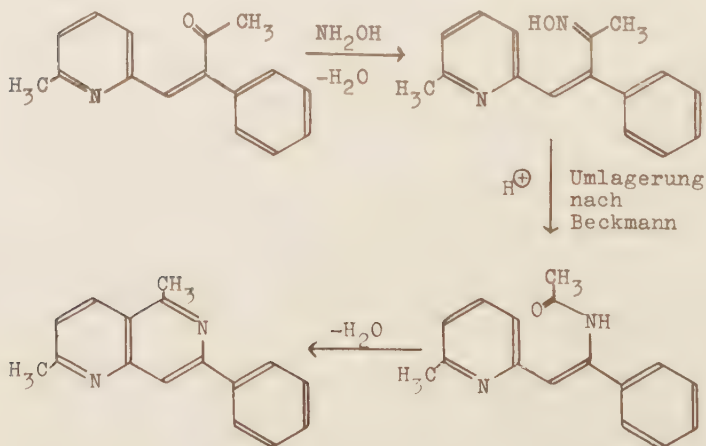
verhältnis Bromwasserstoff-Eisessig : Eisessig 1 : 1 beträgt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

Substanz	a	b	c	d	e	f
XXXV	1	1	1	1,33	24 Std.	60 %
XXXV	0,9	1	1	1	24 Std.	92 %
XXXVI	0,9	1	1	1	24 Std.	76 %
	nach weiteren 24 Stunden					16 %
	entsprechend einer Gesamtausbeute von					92 %

a= Aldehydmenge in Mol
b= Ketonmenge in Mol
c= Anteil Eisessig
d= Anteil Bromwasserstoff-Eisessig
e= Reaktionsdauer
f= Rohausbeute, bezogen auf Aldehydmenge

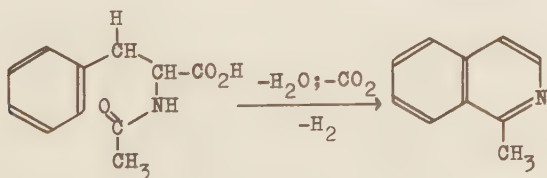
Zweck dieser in einer Nebenreihe durchgeführten Versuche war es, die Möglichkeit der Bildung von N a p h t h y r i - d i n e n aus den durch Umlagerung der Oxime erhaltenen Säureamide nach folgender Gleichung zu studieren:

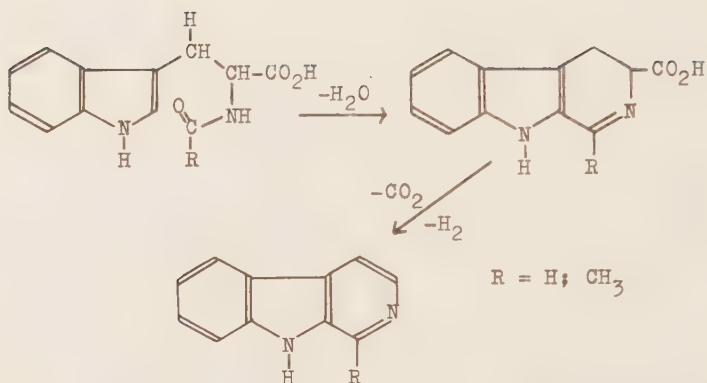


Benznaphthyridine waren vor einiger Zeit von V.PETROW und B.STURGEON mit z.T. wenig befriedigenden Ausbeuten synthetisiert worden (Lit. 42). Diese Verbindungen hatten eine außerordentlich starke analeptische Wirksamkeit gezeigt (Lit. 49). Eine weitere pharmakologisch äußerst interessante Substanz aus der Reihe der Naphthyridine stellt das erst kürzlich entdeckte, als Chemotherapeutikum verwendete 1,8-Naphthyridinderivat Nalidixin dar (Lit. 32, Formel Seite 2).

Umlagerungsversuche der Oxime nach A.KAUFMANN und R.RADOSEVIC (Lit. 24) mit Phosphorpentachlorid in Benzol gelangen nicht. Es konnte neben Schmierem, deren mengenmäßige Bildung abhängig von der Reaktionszeit war, in hohem Prozentsatz Ausgangsmaterial wiedergewonnen werden. Ebenso negativ waren die Ergebnisse bei Verwendung von Acetylchlorid als Umlagerungsmittel nach E.KOHLSTAEDT (Lit. 25) und nach A.PICTET und F.KAY (Lit. 53) mit Phosphorpentoxyd in Toluol.

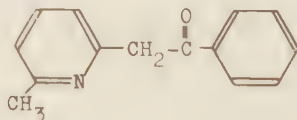
Nach den umfangreichen Untersuchungen von H.SNYDER und F.WERBER (Lit. 47) und C.BARKENBUS (Lit. 1) schien dagegen die Verwendung von Polyphosphorsäure als Umlagerungs- und Kondensationsagens angezeigt. So hatte C.BARKENBUS verschiedene heterocyclische Ketoxime der Beckmannschen Umlagerung unterworfen und in guten Ausbeuten die entsprechenden Lactam erhalten. H.SNYDER und F.WERBER konnten zeigen, daß bei cyclisierenden Reaktionen von α -Acylamino- β -arylpropionsäuren fast ausschließlich Polyphosphorsäure gleichzeitig Wasserabspaltung und Ringschluß bewirkt:





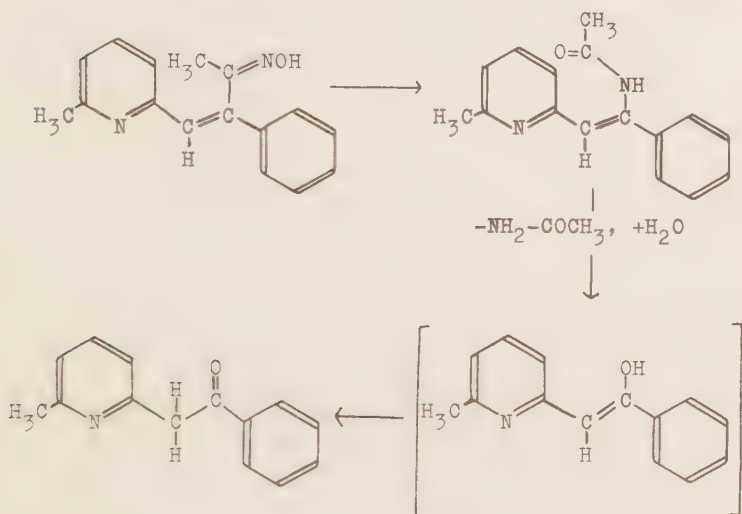
Beim Erhitzen des Reaktionsgemisches findet nach SNYDER neben der Cyclisierung unter Kohlendioxyd- und Wasserstoffentwicklung die Stabilisierung zum vollständig aromatischen System statt.

Mit dem Ketoxim XXXVII und dem Hydrochlorid desselben wurden verschiedene Versuche unter Verwendung von Polyphosphorsäure als Umlagerungs- und Kondensationsmittel durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß die Umlagerung des Oxims zum Säureamid bei 20° äußerst langsam verlief und die Hauptmenge des eingesetzten Materials wiedergewonnen werden konnte. Bei Erhitzen auf 105° über 20 Minuten war dagegen nach der Aufarbeitung eine gelbe Substanz zu isolieren, deren Analyse ergab, daß eine Spaltung des Moleküls stattgefunden hatte. Das Infrarotspektrum zeigt das Vorhandensein einer Ketogruppe. Die Prüfungen auf die $>C=C<$ -Doppelbindung verliefen negativ. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich für das so erhaltene Abbauprodukt von XXXVII die Formel XXXVIII.

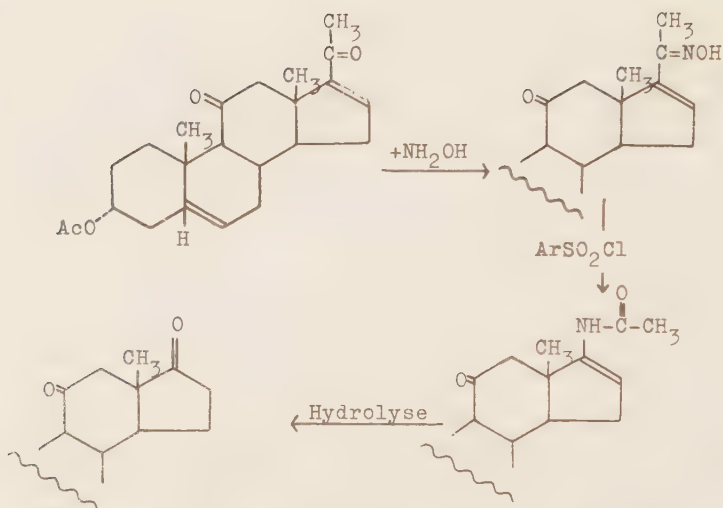


XXXVIII

Das durch Umlagerung von XXXVII entstehende Säureamid zeigt also keine Neigung, unter Wasserabspaltung den Ringschluß zum Naphthyridin einzugehen. Statt dessen muß angenommen werden, daß die bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit *Mis* entstehende Phosphorsaure eine Hydrolyse bewirkt, der eine Umlagerung zum Phenacylderivat folgt:



In der neueren Literatur beschreiben G.ROSENKRANZ und Mitarbeiter eine in der Kälte durch Säuren katalysierte Hydrolyse des Oxims vom 16-Dehydropregnenolonazetat zum Keton (Lit. 44). Die Reaktion verläuft hier über das durch Beckmannsche Umlagerung mit *p*-Acetaminobenzolsulfonylchlorid erhaltene Enaminazetat:

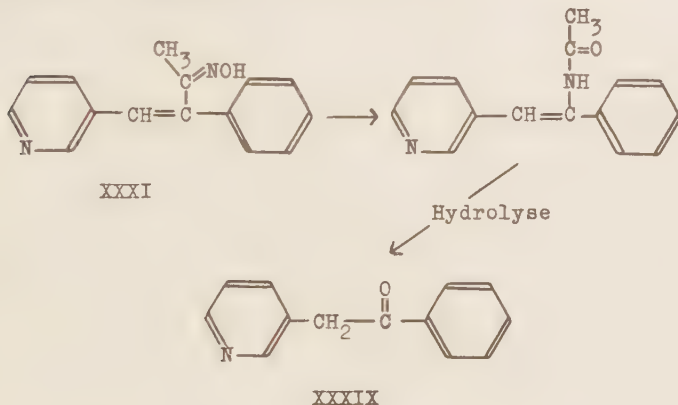


Weitere Versuche, unter Abwandlung der Reaktionsbedingungen aus dem Ketoxim XXXVII durch Umlagerung und anschließender Wasserabspaltung zu Naphthyridinen zu gelangen, schlugen fehl. Tabelle 3 zeigt die Abhängigkeit der Umsetzungen von Reaktionstemperatur und-zeit. Als Umlagerungsmittel fand in diesem Falle Polyphosphorsäure Verwendung. Die Aufarbeitung war durch die Bildung von verharzten Produkten, die weder durch Kristallisationsversuche, noch durch Vakuumdestillation gereinigt werden konnten, z.T. sehr erschwert.

Tabelle 3

Temp.	Zeit	Ausbeute an XXXVIII	Weitere Produkte	Wiedergewonnenes Ausgangsmaterial
100-105°	20 Min.	48%	Harze	-
20°	24 Std.	-	Amid 5% Harze	in wechselnden Mengen (20-50%)
a) 20° anschließend b) 115°	24 Std. 25 Min.	20%	geringe Mengen Amid, Harze	-
20°	72 Std.	10%	Amid 12%, Harze	in wechselnden Mengen
20°	48 Std.	8%	Harze	in wechselnden Mengen

Bei Versuchen, das Oxim XXXI mit Polyphosphorsäure in analoger Weise zu bearbeiten, erhielt man neben großen Mengen harzartiger Produkte in geringer Ausbeute eine Substanz XXXIX, deren IR- Spektrum ebenso wie das von XXXVIII eine Ketobande zeigte und bei der keine $>C=C<$ - Bindung nachweisbar war. Es dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit wie bei der Bildung von XXXVIII aus XXXVII eine Umlagerung zum Enamin mit anschließender Hydrolyse stattgefunden haben:



Die Verbindung XXXIX stimmte im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem von A.MILLER und Mitarbeitern auf anderem Wege dargestellten 3-Phenacylpyridin überein (Lit. 38).

Die für einen elektrophilen Angriff am Pyridinring notwendige erhöhte Elektronendichte am Kohlenstoffatom 3 wird offenbar durch die paraständige Methylgruppe in XXXV und XXXVI nicht in genügendem Maße erzeugt. Diese eigenen Befunde werden bestätigt durch die von K.W.MERZ und H.STOLTE gemachten Beobachtungen, wonach bei N-acylierten β -(Pyridyl)-äthylaminoderivaten unter den bei der Isochinolinsynthese nach Bischler- Napieralski und Pictet-Gams angewandten Bedingungen kein Ringschluß zu Naphthyridinabkömmlingen erfolgt (Lit. 37).

Mit der gut zugänglichen Substanz XXXV wurden im weiteren Verlauf Bromierungs- und Reduktionsversuche durchgeführt, um festzustellen, ob einerseits die >C=C< - Bindung auch unter schärferen Bedingungen kein Brom aufzunehmen vermag und ob andererseits das durch katalytische Hydrierung nicht nachweisbare ungesättigte System durch naszierenden Wasserstoff angreifbar sei. Wie schon bei den Verbindungen XIX, XX, XXI und XXII beschrieben, verlief auch bei XXXV und XXXVI die Bromaddition an die >C=C< - Bindung negativ. Dagegen wurde Kaliumpermanganatlösung entfärbt.

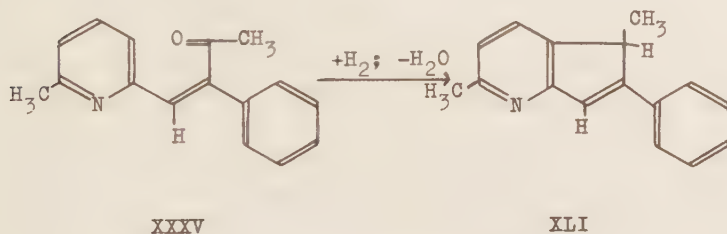
E i n w i r k u n g v o n B r o m :

In Eisessig findet bei etwa 80° eine Anlagerung von 1 Mol Brom an das Hydrobromid XXXV unter Bildung des Perbromids XL statt. Die sehr lockere Bindung des Broms zeigt sich in der schon bei Raumtemperatur leicht erfolgenden Abspaltung desselben in Lösungsmitteln wie Äthanol und Aceton, wobei das Ausgangsmaterial wieder zurück-erhalten wird. Dieses Verhalten steht in Einklang mit den Befunden von K.ROSENMUND (Lit. 45), der Salze von Pyridinperbromiden als Bromierungsmittel verwendet.

Die Reaktion des Perbromids XL in Aceton nimmt hier einen anderen Verlauf als nach den Befunden von F.KRÖHNKE unter Umständen zu erwarten gewesen wäre. KRÖHNKE konnte durch Bromanlagerung an Styrylpyridiniumbromid in Eis-essig ein Perbromid erhalten, das beim Erhitzen in Aceton in das Dibromid übergeführt wurde (Lit. 26). Mit großer Wahrscheinlichkeit ist bei XXXV die größere sterische Behinderung durch die Acetylgruppe gegenüber Styryl-pyridiniumbromid für die unter diesen Bedingungen nicht eintretende Bromaddition an die >C=C< - Bindung verantwortlich zu machen. Dies läßt sich mit Hilfe von Kalottenmodellen sehr anschaulich zeigen.

Einwirkung von naszierendem Wasserstoff :

Bei den Reduktionsversuchen wurde zunächst mit Natrium in Alkohol gearbeitet. Es trat dabei weitgehende Verharzung des Ketons ein. Da sich in mäßig saurer Lösung die Verbindung XXXV als wesentlich beständiger erwies, ist versucht worden, in stärker saurem Bereich zu arbeiten. Zur Anwendung gelangte eine Anschlammung von Zinkstaub in 15%iger Bromwasserstoffsäure. Dabei konnte in guter Ausbeute ein sauerstofffreier Körper gewonnen werden, dessen IR- Spektrum keine Ketobande mehr aufweist. Diese Tatsache deutet auf die Konstitution einer Substanz der Formel XLI.



Es kann damit angenommen werden, daß die Ketogruppe vor der $>C=O$ - Bindung zur Wasserstoffaddition befähigt ist. Bei dieser Reduktion ist offenbar durch die geringere Aktivität des Zinks gegenüber Zinkamalgam nach CLEMMENSEN die Wasserstoffaufnahme über die Stufe des Alkohols hinaus wesentlich verlangsamt. Es konnte jedenfalls kein weiter hydriertes Produkt gefaßt werden.

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die IR- Spektren der Substanzen XXXV und XLI.

Abb. 7: IR-Spektrum von XXXV in Chloroform

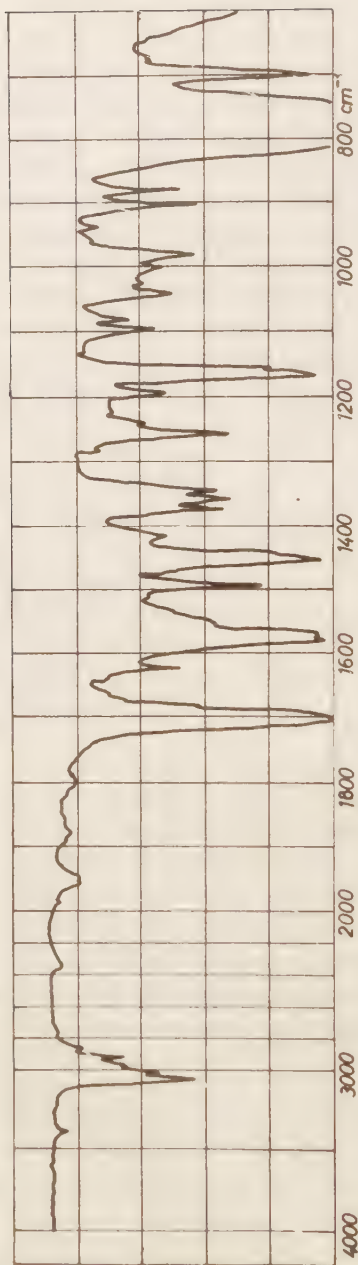
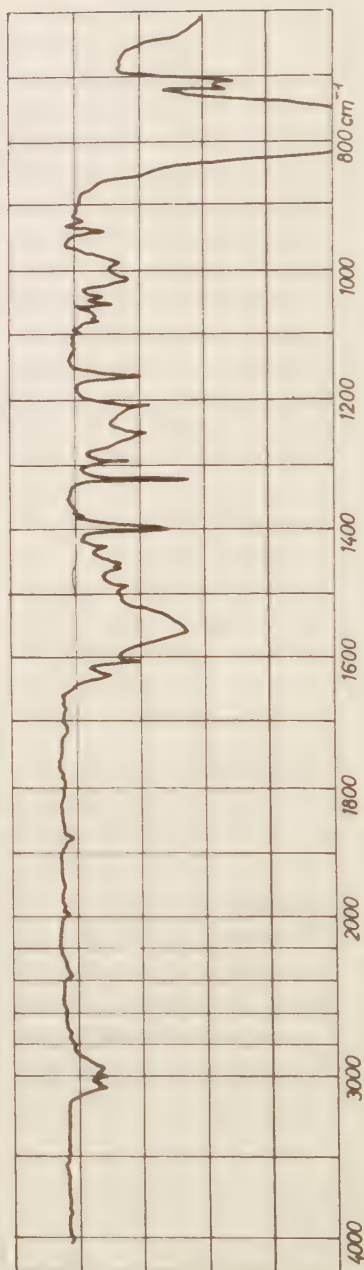


Abb. 8: IR-Spektrum von XLI in Chloroform



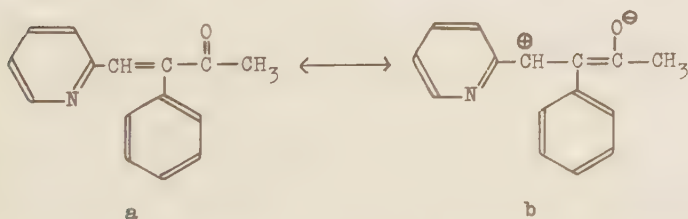
IV. α -Aminomethylierungsversuche mit den Verbindungen XIX, XX, XXV, XXVIII und XXXV.

Bisher wurden Mannich- Reaktionen an Kondensationsprodukten von Pyridinaldehyden mit arylsubstituiertem Aceton nicht durchgeführt. Daher sind mit den α,β -ungesättigten Ketonen XIX, XX, XXV, XXVIII und XXXV Versuche vorgenommen worden, zumal nach den Befunden von C.MANNICH und Mitarbeitern die Kondensation von Benzalacetone mit sekundären Aminen und Paraform leicht mit ausgezeichneten Ausbeuten gelingt, wenn man sie in schwach alkalischem bis neutralem Medium durchführt (Lit. 34).

Es wurde gefunden, daß sich mit den Pyridinoketonen trotz mehrfacher Variation der Aminkomponente eine Aminomethylierung nicht erzielen läßt.

Eine sterische Hinderung kann für den negativen Verlauf der Versuche nicht verantwortlich gemacht werden. J.CODINGTON erhielt unter Verwendung von α -Acetyl-4'-chlorstilben als acider Komponente mit Diäthylamin, Benzylmethylamin, Piperidin und Paraform in guter Ausbeute die entsprechenden Aminomethylierungsprodukte (Lit. 8).

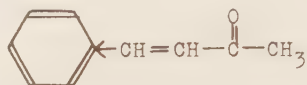
In XIX wird durch den elektronenanziehenden Effekt des Phenylrestes die Ausbildung der Form b stark begünstigt:



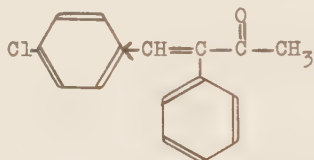
Die daraus sich ergebende geringe Acidifizierung der Methylgruppe dürfte nicht zur Bildung des für die Amino-

methylierung notwendigen Carbeniatanions ausreichen.

Im Falle des Benzalacetons, das einer Aminomethylierung zugänglich ist, kann dieser Effekt nicht auftreten:



Beim α -Acetyl-4'-chlorstilben wird der Einfluß des Phenylrestes durch den wesentlich stärkeren elektro-nenanziehenden para-chlorsubstituierten Kern über-triffen:



In der Literatur sind keine Versuche über die Ver-wendung von α -Acetylstilben als acide Komponente in der Mannich- Reaktion beschrieben. In Analogie zu den eigenen Befunden dürfte auch hier keine Aminomethylierung möglich sein.

V. Pharmakologische Befunde

1) B a k t e r i o s t a t i s c h e u n d f u n g i - s t a t i s c h e W i r k s a m k e i t.

Zur Orientierung über eine antibakterielle Wirkung der in den vorigen Abschnitten beschriebenen α' -Acetyl-azastilbene wurden einige dieser Verbindungen der mikrobiologischen Prüfung zugeführt. Mit ganz wenigen Ausnahmen zeigen diese Substanzen in vitro eine Wachstums hemmung gegenüber Mikroorganismen. Die ersten Ergebnisse qualitativer und quantitativer Art lassen zwar noch keinen endgültigen Schluß auf bestimmte Beziehungen zwischen der Konstitution und der antimikroben Wirkung zu. Man kann jedoch schon feststellen, daß sowohl die Stellung des Stickstoffs in der Pyridinkomponente sowie das Vorhandensein von Alkoxygruppen am Benzolring einen entscheidenden Einfluß auf die Aktivität der Verbindungen ausüben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß neben diesen Faktoren das konjugierte System im Molekül der α' -Acetyl-azastilbene die für die bakteriostatische Wirkung primär notwendige Gruppierung darstellt. Ergebnisse verschiedener Autoren deuten ebenfalls darauf hin. So wurde das Acrylophenon als wirksame Verbindung gegenüber grampositiven Bakterien entdeckt. Es entspricht in der Stärke dem Clavacin, einem Stoffwechselprodukt von Schimmelpilzen (Lit. 13). Beide Substanzen stellen α,β -ungesättigte Ketone dar. Halogenierte ungesättigte Ketone werden in einigen Fällen als wirksam gegen manche Mikroorganismen beschrieben (Lit. 23).

Die bisher untersuchten Substanzen aus der Reihe der α' -Acetyl-azastilbene lassen eine große S t r e u n g in der Wirksamkeit in vitro gegenüber Mikroorganismen erkennen, ähnlich verschiedenen Derivaten von α -Azachalkonen, von denen einige nach R.KUHN und H.HENSEL (Lit. 28) das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis und Staphylococcus aureus hemmen.

So beeinträchtigen die bromwasserstoffsäuren Salze des 3-Phenyl-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXV) und des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXIX) in vitro das Wachstum von *Trichomonas foetus*. Bei den Hydrobromiden des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXVI) und des 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXVII) tritt zusätzlich zu dieser Hemmwirkung auf Protozoen ein antibiotischer Effekt gegenüber *Staphylococcus aureus* als Vertreter der grampositiven Bakterien auf. Das zuletzt genannte 3,4-Methylenedioxyphenylderivat besitzt außerdem eine fungostatische Wirksamkeit. Als Testpilz fand *Trichophyton mentagrophytes* N 17410 Verwendung.

Quantitative Ergebnisse liegen bisher vor über halogenwasserstoffsäure Salze des 3-Phenyl-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XIX) und des 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXVII). Sie sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

	XIX	XXVII
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	10
<i>Escheria coli</i>	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0
<i>Candida albicans</i>	0	0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0	24
<i>Trichomonas foetus</i>	0	32

Die Zahlen in der Tabelle geben den Hemmhofdurchmesser an und sind relative Vergleichswerte.

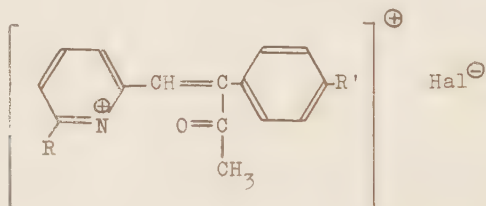
Toxizitätsbestimmungen wurden mit den halogenwasserstoffsäuren Salzen von XIX und XXVII durchgeführt. Die einmalige orale Verabreichung von 500 mg/kg an Mäuse führte zu keiner makroskopisch sichtbaren Schädigung der Tiere. In dem innerhalb fünf Stunden nach der Applikation ausgeschiedenen Harn

war keine antibakterielle Wirkung nachweisbar. Offenbar erfolgt der Abbau von XXVII im Tierorganismus zu unwirksamen Verbindungen. Bei intraperitonealer Injektion des Hydrochlorids von XIX ergab sich für Mäuse ein Wert für LD_{50} von rund 250 mg/kg. Somit kann die Verbindung als im Tierversuch bei einmaliger Dosis gut verträglich bezeichnet werden.

Diese positiven Ergebnisse verlangen erweiterte Versuche auf dem mikrobiologischen Gebiet. Es ist geplant, in einer Arbeit dieser Art die genaueren Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung der synthetisierten Azastilbenabkömmlinge festzustellen.

2) Über die Lichtschutzwirkung von α' -Acetylazastilbenderivaten.

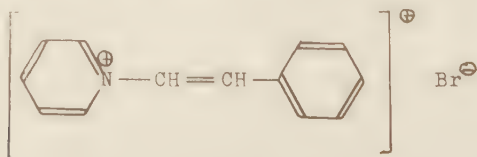
Die äußerst intensiven Fluoreszenzerscheinungen von Salzen der Verbindungen XIX, XX, XXXV und XXXVI deuten auf eine Lichtabsorption im kurzwelligen Bereich unter 400 $m\mu$. Dadurch kommt diesen Substanzen eine Bedeutung in der Frage der Erythembildung und deren Verhinderung zu. Die Stärke der blauen bzw. gelbgrünen Fluoreszenz ist so groß, daß sie bei einer alkoholischen oder wässrigen Lösung bei Tageslicht in einer Verdünnung von 1 : 1 Million, im UV-Licht noch bei 1 : 50 Millionen deutlich sichtbar ist. Es handelt sich hier um eine reine Halochromie, da die freien Basen XIX, XX, XXXV und XXXVI in Alkohol farblos löslich sind.



Fluoreszenz

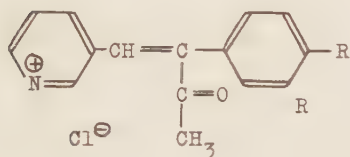
XIX	: R = H	R' = H	blau
XX	: R = H	R' = OCH ₃	gelb-grün
XXXV	: R = CH ₃	R' = H	blau
XXXVI	: R = CH ₃	R' = OCH ₃	gelb-grün

Ähnlich stark fluoreszierende Stoffe stellen die von F. KRÖHNKE synthetisierten strukturanalogen ω -Styryl-cyclammoniumsalze wie Styrylpyridiniumbromid und dessen Abkömmlinge dar (Lit. 26).

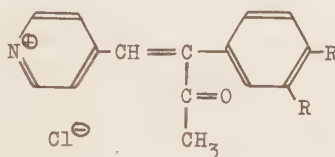


Styrylpyridiniumbromid

Entscheidend für das Auftreten einer Fluoreszenz ist die α -Stellung des Stickstoffs im Pyridinring. Bei den Hydrohalogeniden der α' -Acetyl-3-azastilben- und α' -Acetyl-4-azastilbenabkömmlinge bedingt die Verschiebung des Stickstoffs einen hypsochromen Effekt. Wie die Abbildungen 9 und 10 zeigen, ist jedoch auch bei den salzsauren Salzen XXV und XXVIII der Absorptionsbereich unterhalb $320m\mu$. Ähnliches gilt für die 3- und 4-alkylsubstituierten Derivate dieser genannten Salze.

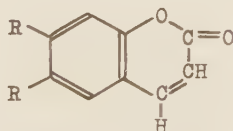


XXV



XXVIII

Auf Grund dieser Lichtabsorption in diesem Bereich sind die salzsauren Salze der aufgeführten α' -Acetyl-azastilbene wohl geeignet, eine Erythembildung zu verhindern. Dasselbe gilt auch für die bromwasserstoffsäuren Salze. Untersuchungen von K.HAUSSEER und W.VAHLE zeigen, daß Substanzen mit einer Absorption zwischen 230 und $320 m\mu$ als wertvolle Lichtschutzmittel Verwendung finden (Lit. 19). Beobachtungen ähnlicher Art machten H.BÖHME und B.REICHERT (Lit. 3). Als Lichtschutzmittel verwendete fluoreszierende Stoffe mit einem Absorptionsbereich von 240 - $450 m\mu$ beschreibt A.LENDLE (Lit. 31). Neben Cumarinabkömmlingen, die durch die Gruppierung



charakterisiert sind, gehören hierher vor allem die in schwefelsaurer wässriger Lösung fluoreszierenden Alkaloide Chinin, Cinchonin u.a. Die Absorptionsmaxima liegen bei 240 - $370 m\mu$ bzw. 200 - $450 m\mu$.

Abb. 9 : UV-Spektrum der salzsauren Salze von XIX und XX in wässriger Lösung

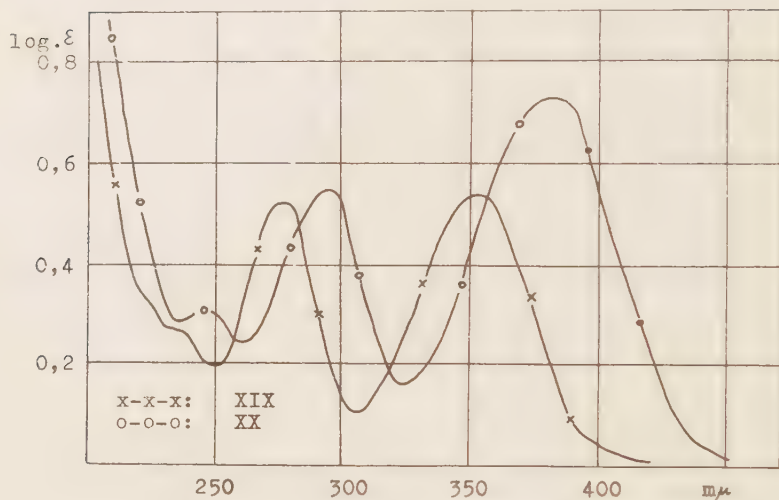
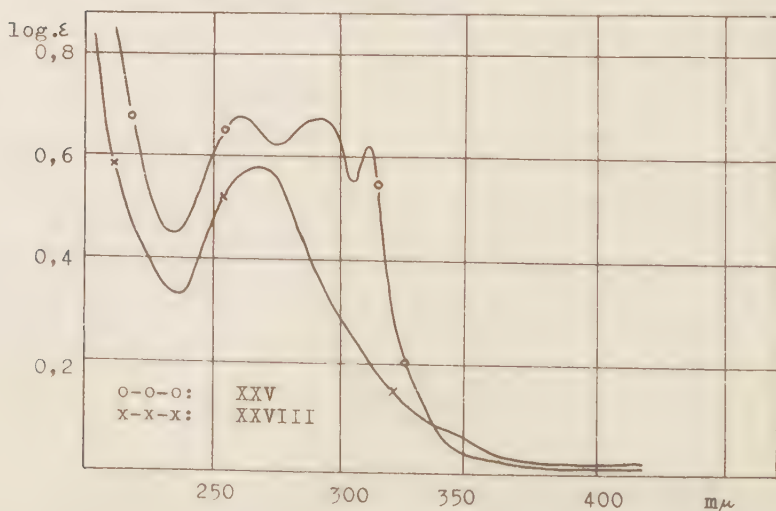


Abb. 10 : UV-Spektrum der salzsauren Salze von XXV und XXVIII in wässriger Lösung



Obwohl in den α' -Acetyl-2-azastilbenen XIX, XX, XXXV und XXXVI das konjugierte System des Cumarins vorliegt, ist für die Fluoreszenz das der Struktur des Styryl-pyridiniumbromids sehr nahe kommende 2-Azastilbengerüst allein verantwortlich zu machen.

Für eine Verarbeitung der gewonnenen Verbindungen in therapeutisch- kosmetischer Richtung sind die Stabilität der Salze in schwach saurem Gebiet und die gute Wasserlöslichkeit besonders günstige Kriterien. In Eigenversuchen konnten Reizerscheinungen an der gesunden Haut nach mehrmaligem Auftragen einer wässrig- alkoholischen Lösung der oben angeführten Salze nicht festgestellt werden. Die nach diesen Versuchen beobachtete länger bestehende leichte Gelbfärbung der Haut deutet auf eine verstärkte Affinität zu den unteren Hautschichten und wäre im Sinne einer Pro-pigmentierung ein zusätzlicher Lichtschuttfaktor. Bei der Behandlung von größeren Hautflächen ist allerdings an die Möglichkeit einer percutanen Resorption der Substanz zu denken.

3) S p a s m o l y t i s c h e W i r k s a m k e i t

Die in den Abschnitten I - III beschriebenen α,β -unge-sättigten Pyridinoketone nehmen ihrer Struktur nach durch die basische Funktion des Stickstoffs und die polarisierbare Ketogruppe eine gewisse Mittelstellung ein zwischen dem neural angreifenden Spasmolytikum A t r o p i n und dem direkt an der glatten Muskulatur wirksam werdenden P a p a v e r i n . Schon auf Grund dieser Tatsache besteht eine große Wahrscheinlichkeit, daß die anfangs erwähnten Azastilbenderivate spasmolytische Eigenschaften aufweisen. Zusätzlich zu diesen beiden Funktionen tritt die α,β -ständige Doppelbindung als weiteres biologisch aktivierendes Moment hinzu. Damit dürfte eine wesentliche Verstärkung der krampflösenden Eigenschaften im Vergleich zu einigen von P.MARSHALL als unspezifisch spasmolytisch wirksam beschriebenen gesättigten β -Dialkylaminoketonen und ähnlichen Verbindungen wie z.B. 1,3-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-butanon-(2) zu erwarten sein (Lit. 35). Einen ähnlichen Vorteil gegenüber dem schwach spasmolytisch wirkenden Chalkon und einigen Hydroxyderivaten (Lit. 11) weisen die A c e t y l - a z a s t i l b e n e durch das Vorhandensein eines basischen Zentrums im Molekül auf.

Die pharmakologischen Untersuchungen brachten eine volle Bestätigung dieser theoretischen Erwartungen mit u.T. hohen Spasmolysewerten. Zur Orientierung über die Abhängigkeit der Wirkungsintensität von der Struktur - der Stellung des Stickstoffs im Pyridinring und der Substitution des Benzolkernes kommen in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu - wurden von den dargestellten Verbindungen folgende ausgewählt:

3-Phenyl-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) • HCl (XIX)

3-Phenyl-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) • HCl (XXV)

3-Phenyl-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2) • HCl (XXVIII)

3-(4-Methoxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2)•HBr (XX)

3-(4-Methoxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2)•HCl (XXVI)

3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2)·HCl (XXIX).

In den Abbildungen 11 - 16 sind einige charakteristisch verlaufende Versuche in Kurven dargestellt. Sie veranschaulichen die Spasmolyse der Substanzen am isolierten Darm im Vergleich zum Papaverin nach einer Reizung mit Acetylchlorid.

Abb. 11



a+b: AC + Papaverin (30)

a+c: AC + XIX (100)

Abb. 12



a+b: AC + Papaverin (25)

a+c: AC + XX (25)

Abb. 13



a+b: AC + Papaverin (10)

a+c: AC + XXV (50)

Abb. 14



a+b: AC + Papaverin (15)

a+c: AC + XXVI (40)

Abb. 15

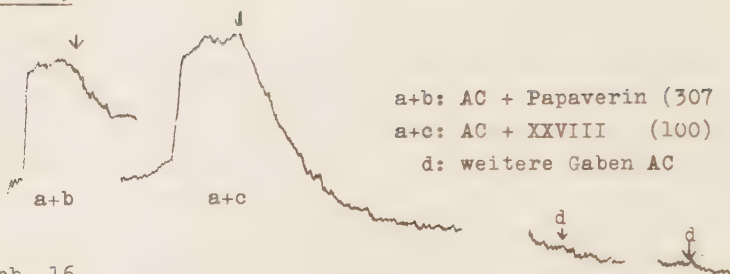


Abb. 16



AC = Acetylchlorid in einer Konzentration von 10^{-6} gr.

In Tabelle 5 wird die der angegebenen Menge Papaverin äquivalente Dosis der Testsubstanz angegeben. Sie zeigt ebenfalls die Menge an, die zur Aufhebung des durch Acetylchlorid gesetzten Krampfes nötig ist.

Tabelle 5

Substanz	Papaverin	Testsubstanz	Verhältnis
XIX	30	100	1 : 3
	30	100	
	30	120	
	15	120	
XXV	20	100	1 : 5
	10	50	
XXVIII	30	50, 20	siehe Anmerkung
	-	100, -	
	-	50, -	
	15	40	

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Substanz	Papaverin	Testsubstanz	Verhältnis
XX	15	15	1 : 1
	25	25	
	25	20	
XXVI	15	50	1 : 3
	15	40	
XXIX	10	20	1 : 2
	10	20	
	15	20	

Anmerkung: Nach Gabe der spasmolytisch wirksamen Dosen der Substanz XXVIII läßt sich durch Acetylchlorid kein Krampf gleicher Höhe wie vor der Gabe der Testsubstanz mehr auslösen. Dies deutet auf eine Zerstörung der Nerven-elemente.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß allen untersuchten Verbindungen unter den angewandten Versuchsbedingungen eine k r a m p f l ö s e n d e Wirkung zukommt, die bei dem Hydrobromid des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XX) eine dem Papaverin äquivalente Stärke erreicht. Die Befunde berechtigen zu der Aussage, daß in der Reihe der α -Acetyl-azastilbene eine neue, durch ihre spasmolytische Wirksamkeit interessante Substanzgruppe vorliegt, die durch weitere Untersuchungen an ähnlichen Verbindungen dieses Typs wertvolle Zusammenhänge zwischen Konstitution und pharmakodynamischer Wirkung aufzudecken vermag.

B. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird das Verhalten der α -, β - und γ -Pyridinaldehyde bei der durch Bromwasserstoffsäure katalysierten Kondensation mit Phenylaceton und seinen Alkoxyderivaten untersucht. Im Gegensatz zum Benzaldehyd, bei dessen Umsetzungen mit Alkoxyphenylacetonen in der Literatur die Bildung von Indenabkömmlingen beschrieben wurde, reagieren die Pyridinaldehyde unter Entstehung von α, β -ungesättigten Ketonen. Diese erweisen sich als α' -Acetyl-azastilbene.

Es wird versucht, mit den Oximen einiger Kondensationsprodukte, besonders dem aus 6-Methylpyridin-2-aldehyd und Phenylaceton erhaltenem, durch Beckmannsche Umlagerung und anschließendem Ringschluß unter Wasserabspaltung zu der Klasse der in neuerer Zeit als Analeptika und Chemotherapeutika bekannt gewordenen Naphthyridine zu gelangen. Die Säureamide erleiden unter den angegebenen Bedingungen keinen Ringschluß. Statt dessen hydrolysiert das Amid in saurer Lösung. Als Abbauprodukte erhält man Phenacylderivate.

Bei der milden Reduktion mit naszierendem Wasserstoff erweist sich die Ketogruppe des 3-Phenyl-4-(6'-methyl-2'-pyridyl)-3-butenon-(2) in saurer Lösung reaktiver als die α, β -ständige >C=C< -Bindung. Es findet unter Wasserabspaltung ein Ringschluß statt. Die erhaltene sauerstofffreie Verbindung stellt mit großer Wahrscheinlichkeit 2-Phenyl-1,5-dimethyl-4-azainden dar.

Die Kondensationsprodukte vom Typ des α' -Acetyl-azastilbens verhalten sich bei Aminomethylierungsversuchen refraktär.

Mikrobiologische Untersuchungen bestätigen die auf Grund theoretischer Überlegung gewonnene Vermutung, daß die α, β -ungesättigten Pyridinoketone auf das Wachstum von Mikroorganismen hemmend wirken. Die bisherigen Ergebnisse

zeigen, daß 3'- und 4'-Pyridylderivate gegen *Trichomonas foetus* wirksam sind. 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) besitzt in vitro eine zusätzliche Hemmwirkung gegenüber *Staphylococcus aureus*. 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-4-(3-pyridyl)-3-butenon-(2) wirkt auch auf den Pilz *Trichophyton mentagrophytes* antibiotisch.

Durch die im Bereich der erythemerzeugenden Strahlung liegenden Absorptionsmaxima verschiedener α' -Acetyl-azastilbene kommt diesen Verbindungen eine Bedeutung als Lichtschutzmittel zu. Große Stabilität, gute Wasserlöslichkeit und andere Eigenschaften lassen die Salze für eine Verarbeitung in therapeutisch-kosmetischer Art sehr günstig erscheinen.

In den α' -Acetyl-azastilbenen ist innerhalb der Gruppe basischer Ketone ein neuer Typ von spasmolytisch wirksamen Verbindungen aufgefunden worden. Die Stärke der krampflösenden Wirkung ist abhängig von der Lage des Stickstoffs im Molekül und der Art der Substituenten am Benzolkern. Während die Kondensationsprodukte des β - und γ -Pyridinaldehyds mit Phenylacetonabkömmlingen in ihrer spasmolytischen Wirksamkeit $\frac{1}{5}$ - $\frac{1}{2}$ der Stärke des Papaverins zeigen, findet man im bromwasserstoffsauen Salz des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) eine dem Papaverin gleichwertige Verbindung.

C. Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der Ketone XVI, XVII und XVIII erfolgte nach der von P.HOERING aufgefundenen und von C.MANNICH verbesserten Methode aus Anethol, Isosafrol und Isoeugenolmethylläther (Lit. 21, 34). Eine andere Darstellungsart von XVI nach H.MÜHLEMANN aus Anethol wurde aus wirtschaftlichen Gründen nicht auf die Darstellung der übrigen Ketone ausgedehnt. (Lit. 39)

2-(4'-Methoxyphenyl)-3-methyl-3-morpholyl-inden (XII)

1,0 gr des nach WEN FAN YÜ (Lit. 52) dargestellten 2-(4'-Methoxyphenyl)-3-methyl-3-brominden (X) wird in 17 ml Äthanol gelöst, mit 4 ml Morpholin versetzt und 3 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die nach 24 Stunden abgeschiedenen Kristalle von bromwasserstoffsäurem Morpholin werden abgesaugt. Das Filtrat versetzt man mit Wasser und dunstet den Alkohol im Vakuum ab. Der gelbe ölige Rückstand wird mit Petroläther ausgeschüttelt, nach Verdunsten desselben mit wenig 15 %iger Bromwasserstoffsäure befeuchtet und mit Äther angerührt, wobei er pulverig zerfällt. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton schmelzen die farblosen Kristalle bei 202° .

Die freie Base, gewonnen durch alkalische Ausschüttelung zeigt nach dem Umlösen aus Petroläther den Schmelzpunkt $120 - 121^{\circ}$.

$C_{22}H_{25}NO$	Mol.Gew. 313,4	Ber.: N 4,38
		Gef.: N 4,44

3-Phenyl-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XIX)

10,7 gr Pyridin-2-aldehyd (0,1 Mol), 13,4 gr Phenylaceton (0,1 Mol) und 30 ml Eisessig werden gemischt und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 30 ml einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei 20° schüttelt man das Gemisch

mehrmals mit etwa 60 ml Äther durch. Der dickflüssige Rückstand wird zur Entfernung der Säuren noch einige Male mit etwa 30 ml Äther durchgeknetet und nach dem Abfließen desselben mit Äthanol angerieben. Nach mehrstündigem Stehen saugt man die abgeschiedenen hellbraunen Kristalle ab und wäscht mit Alkohol nach. Die Ausbeute beträgt 22,0 gr entsprechend 72 % der Theorie.

Bei Abtrennung des mitgefällten Pyridin-Hydroxomids wird die wässrige Lösung der Substanz mit 20 %iger Natriumcarbonatlösung bis p_H 5,0 abgestumpft, filtriert und 2 mal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend alkalisiert man weiter bis zu einem p_H 8 und extrahiert quantitativ mit Chloroform. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Die erhaltene freie Base stellt ein leicht gelbliches Öl vom Siedepunkt $100 - 101^\circ$ bei 0,1 Torr dar.

$C_{15}H_{13}NO$ Mol.Gew. 223,2

Ber.: C 80,69 H 5,86 N 6,27

Gef.: C 80,18 H 5,71 N 6,01

Saures Oxalat des 3-Phenyl-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2)

XIX a

Eine wie vorstehend beschrieben hergestellte Lösung von 5,4 gr Pyridin-2-aldehyd (0,05 Mol), 6,7 gr Phenylacetone (0,05 Mol), 15 ml Eisessig und 15 ml Bromwasserstoffsäure versetzt man nach eintägigem Stehen bei 20° mit etwa 30 ml Wasser, stumpft mit 15 %iger Kalilauge bis p_H 5,8 ab und filtriert. Nach weiterer Laugenzugabe bis p_H 8 wird das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und mit ätherischer gesättigter Oxalsäurelösung versetzt. Man erhält 10,6 gr einer hellgelben kristallinen Substanz, entsprechend 65 % der theoretischen Ausbeute. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt das Oxalat bei 154° .

$C_{17}H_{15}NO_5$	Ber.:	C	63,15	H	4,67	N	4,33
Mol.Gew. 323,3	Gef.:	C	63,12	H	4,95	N	4,55

Die bei überschüssigem Oxalsäurezusatz auftretende Fällung ist schmierig und läßt sich weder durch Kristallisation noch durch alkalische Aufarbeitung in ein definiertes Produkt überführen.

Bromwasserstoffsäures Salz des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XX)

10,7 gr Pyridin-2-aldehyd (0,1 Mol), 16,4 gr p-Methoxyphenylaceton (0,1 Mol) und 30 ml Eisessig werden gemischt und, wie bei (XIX) beschrieben, mit 30 ml Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei 20° werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Eisessig und Äther nachgewaschen. Man erhält 28 gr gelbgrüne Nadeln, entsprechend einer Ausbeute von 84 % der Theorie. Das Hydrobromid schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Isopropanol bei 217°.

Die freie Base, dargestellt durch Ausschütteln der wässrigen Lösung des Salzes mit Äther bei p_H 7,5, stellt farblose Nadeln dar und schmilzt nach dem Umlösen aus Äther oder Petroläther bei 115°.

Aus dem oben erhaltenen essigsäuren Filtrat werden nach weiteren drei Tagen 4,0 gr einer gelben Substanz gewonnen, die stark mit Pyridoin-Hydrobromid verunreinigt ist und sich nach der Aufarbeitung als identisch mit der ursprünglich isolierten Verbindung erweist.

$C_{16}H_{15}NO \cdot HBr$	Ber.:	C	57,49	H	4,82	N	4,19
Mol.Gew. 334,1	Gef.:	C	57,96	H	4,76	N	4,14

Die Titration des Hydrobromids mit n/10 Silbernitrat-Lösung nach Volhard ergab:

Ber.:	Br	23,9
Gef.:	Br	23,7

Bromwasserstoffsäures Salz des 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXI)

5,5 gr Pyridin-2-aldehyd (0,051 Mol), 8,5 gr 3,4-Dimethoxyphenylaceton und 10 ml Eisessig werden gemischt und, wie bei (XIX) angegeben, mit 15 ml Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Nach 24 Stunden saugt man die abgeschiedenen Kristalle ab. Das Hydrobromid kristallisiert aus Äthanol in gelben Nadeln und schmilzt bei 257° unter Zersetzung. Die Ausbeute beträgt 6,5 gr, entsprechend 41 % der Theorie.

$C_{17}H_{17}NO_3 \cdot HBr$	Ber.:	C	56,05	H	4,98	N	3,84
Mol.Gew. 364,2	Gef.:	C	58,45	H	5,65	N	3,73
		C	55,86	H	5,24		

Bromwasserstoffsäures Salz des 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXII)

Nach der unter (XIX) beschriebenen Methode werden 5,4 gr Pyridin-2-aldehyd (0,05 Mol), 8,9 gr 3,4-Methylenedioxyphenylaceton (0,05 Mol), 15 ml Eisessig und 15 ml Bromwasserstoff-Eisessig gemischt. Durch Anreiben der Lösung nach 24-stündigem Stehen beginnt das Hydrobromid zu kristallisieren und kann nach mehreren Stunden abgesaugt werden. Aus dem Filtrat ist nach einer Woche nochmals eine geringe Menge der gelben Substanz zu isolieren. Die Gesamtausbeute von 14,5 gr entspricht 83 % der Theorie. Nach dem Umlösen aus Äthanol/Äther liegt der Schmelzpunkt des Hydrobromids bei 235 - 236°.

$C_{16}H_{13}NO_3 : HBr$	Ber.:	C	55,19	H	4,04	N	4,02
Mol.Gew. 348,1	Gef.:	C	54,93	H	4,47	N	3,85

3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXII a)

Durch Ausschütteln einer wässrigen Lösung des unter (XXII) beschriebenen Hydrobromids von 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-

4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) mit Äther bei p_H 7,5 gewinnt man die freie Base, die aus Petroläther in graustichigen rhombischen Blättchen kristallisiert und einen Schmelzpunkt von 99° besitzt.

$C_{16}H_{13}NO_3$	Ber.:	C 72,43	H 5,06	N 5,53
Mol.Gew. 267,2	Gef.:	C 71,89	H 4,90	N 5,24

Salzsaures Salz des 3-Phenyl-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-2-oxim (XXIII)

Zu einer von Kaliumchlorid befreiten Lösung von 1,05 gr Hydroxylamin-Hydrochlorid und 0,85 gr Kaliumhydroxyd in 10 ml Methanol gibt man 2,2 gr der Ketobase (XIX) und erhitzt 90 Minuten unter Rückflußkühlung. Nach etwa 12 Stunden wird mit Wasser verdünnt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand mit Äther ausgezogen. Aus der getrockneten ätherischen Lösung läßt sich mit Salzsäure-Äther das Hydrochlorid des Oxims fällen. Es schmilzt nach dem Reinigen in Äthanol bei $183 - 185^{\circ}$ unter Gasentwicklung.

$C_{15}H_{14}N_2O \cdot HCl$	Ber.:	N 10,19
Mol.Gew. 274,7	Gef.:	N 10,31

Oxim des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXIV)

3,3 gr der Ketobase (XX) löst man in 30 ml Äthanol, versetzt mit einer Lösung von 0,65 gr Hydroxylamin in 30 ml Äthanol und kocht 6 Stunden unter Rückflußkühlung. Nach dem Erkalten wird mit Wasser bis zur leichten Trübung verdünnt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden nach 48 Stunden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 48 %, der Schmelzpunkt liegt bei $143 - 144^{\circ}$.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$	Ber.:	N 10,44
Mol.Gew. 268,2	Gef.:	N 10,41

Salzsaures Salz des 3-Phenyl-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2)
(XXV)

10,7 gr Pyridin-3-aldehyd (0,1 Mol), 13,4 gr Phenylaceton (0,1 Mol), 30 ml Eisessig und 30 ml Bromwasserstoff-Eisessig werden, wie bei (XIX) beschrieben, zusammengegeben. Die Aufarbeitung erfolgt nach der unter (XIX) angegebenen Methode, wobei 22,0 gr einer hellgelben, feinkristallinen Masse erhalten werden, einer Ausbeute von 71,8 % entsprechend.

Nach einem zweiten Verfahren vermischt man die bromwasserstoffsäure Lösung nach 24-stündigem Stehen mit 30 ml Äther und bewahrt sie 2 Tage bei 5° auf. Der kristalline Niederschlag wird dann abgesaugt, mit Eisessig und Äther nachgewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 28,5 gr, das sind 93,4 % der Theorie.

Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol schmilzt das Hydrobromid bei 158 - 159°.

Die freie Base erhält man durch Ausschütteln der wässrigen Lösung des Hydrobromids mit Äther in schwach alkalischem Medium. Ihr Schmelzpunkt liegt nach einmaligem Umlösen aus Petroläther bei 81,5 - 82°.

Das Hydrochlorid zeigt nach geeigneter Reinigung den Schmelzpunkt 145 - 146°.

$C_{15}H_{13}NO \cdot HCl$	Ber.:	C 69,35	H 5,43	N 5,39
Mol.Gew. 259,7	Gef.:	C 70,40	H 5,43	N 5,48

3-(4-Methoxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXVI)

10,7 gr Pyridin-3-aldehyd (0,1 Mol), 16,4 gr 4-Methoxyphenylaceton (0,1 Mol), 30 ml Eisessig und 30 ml Bromwasserstoff-Eisessig vermischt man, wie unter (XIX) angegeben und arbeitet nach 24 Stunden auf. Die aus der dunkelbraunen äthanolischen Lösung abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an hellgelbem, feinkristallinen Hydrobromid beträgt 23,0 gr, entsprechend 69 % der Theorie.

Zur Analyse ist das Hydrobromid in die freie B a s e übergeführt worden. Sie stellt farblose Nadeln dar und zeigt nach dem Umlösen aus Petroläther einen Schmelzpunkt von 69 - 70°.

$C_{16}H_{15}NO_2$	Ber.:	C	75,97	H	5,97	N	5,52
Mol.Gew. 253,8	Gef. :	C	77,75	H	6,11	N	5,64

Bromwasserstoffsäures Salz des 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXVII)

10,7 gr Pyridin-3-aldehyd (0,1 mol), 17,8 gr 3,4-Methylenedioxyphenylaceton (0,1 Mol) und 30 ml Eisessig werden gemischt und analog der unter (XIX) angegebenen Methode mit 30 ml Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Nach 24 Stunden fügt man weitere 10 ml Bromwasserstoff-Eisessig hinzu und läßt nochmal einen Tag bei 20° stehen. Anschließend wird die dunkel gefärbte Lösung 4 mal mit je 50 ml Äther kräftig durchgeschüttelt und nach Dekantieren des Äthers getrocknet. Den zähen braunen Rückstand reibt man mit Athanol an. Nach 24 Stunden kann man die abgeschiedenen tiefgelben Kristalle absaugen. Die Ausbeute beträgt 19,5 gr entsprechend 56 % der Theorie. Das Filtrat enthält nur mehr harzig-schmierige Massen, die nicht mehr zur Kristallisation zu bringen sind. Nach dem Reinigen mit Isopropanol schmilzt das Hydrobromid bei 164 - 165°.

$C_{16}H_{13}NO_3 \cdot HBr$	Ber.:	C	55,19	H	4,04	N	4,02
Mol.Gew. 348,1	Gef.:	C	54,62	H	4,10	N	3,82

Salzsaures Salz des 3-Phenyl-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXVIII)

21,5 gr Pyridin-4-aldehyd (0,2 Mol), 27,0 gr Phenylaceton (0,2 Mol) und 30 ml Eisessig werden gemischt und, wie bei (XIX) angegeben, mit 60 ml Bromwasserstoff-Eisessig ver-

setzt. Nach 24-stündigem Stehen schüttelt man das dunkelbraune Gemisch mit etwa 250 ml Äther in mehreren Anteilen durch und reibt den zähen Rückstand mit 50 ml Äthanol an. Nach 24 Stunden werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Nach mehrtägigem Stehen lassen sich weitere 14,0 gr isolieren. Die Gesamtausbeute beträgt 69,5 %. Das so erhaltene Hydrobromid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Äthanol bei 186 - 189°.

Die freie Base zeigt nach dem Umlösen aus Ligroin den Schmelzpunkt von 92°.

Zur Analyse ist das bei 164° schmelzende, durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigte Hydrochlorid verwendet worden.

$C_{15}H_{13}NO \cdot HCl$	Ber.:	C	69,35	H	5,43	N	5,39
Mol.Gew. 259,7	Gef.:	C	69,33	H	5,39	N	6,04

3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXIX)

10,8 gr Pyridin-4-aldehyd (0,1 Mol), 16,4 gr 4-Methoxyphenylacetone und 30 ml Eisessig werden vermischt, analog der unter (XIX) angegebenen Methode mit 30 ml Bromwasserstoff-Eisessig versetzt und nach 24 Stunden aufgearbeitet. Man erhält 31,0 gr eines gelben Kristallmehls, was einer Ausbeute von 93 % entspricht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Isopropanol schmilzt das Hydrobromid bei 170°.

Die freie Base bildet farblose Nadeln und zeigt nach Reinigung in Äther/Petroläther den Schmelzpunkt 100 - 101°.

$C_{16}H_{15}NO_2$	Ber.:	C	75,97	H	5,97	N	5,52
Mol.Gew. 253,2	Gef.:	C	75,36	H	6,05	N	5,66

Hydrobromid des 3-(3,4-Methylendioxyphenyl)-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXX)

In das Gemisch von 1,35 gr Pyridin-4-aldehyd (0,012 Mol), 2,25 gr 3,4-Methylendioxyphenylaceton (0,012 Mol) und 4 ml Eisessig tropft man unter Eiskühlung 4 ml Bromwasserstoff-Eisessig. Nach 40-stündigem Stehen bei 20° wird das Gemisch mehrmals mit Äther durchgeschüttelt, der Äther abgegossen und der zähe, dunkelbraune Rückstand mit wenig Äthanol angerieben. Die nach 2 Tagen abgeschiedenen Kristalle saugt man ab und wäscht mit Äthanol/Essigester und Äther nach. Man erhält 3,45 gr tiefgelber Kristalle entsprechend einer theoretischen Ausbeute von 78,5 %. Die Substanz schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 201 - 202,5°.

$C_{16}H_{13}NO_3 \cdot HBr$	Ber.:	C	55,19	H	4,04	N	4,02
Mol.Gew. 348,18	Gef.:	C	55,01	H	4,03	N	4,17

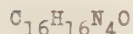
Oxim des 3-Phenyl-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXXI)

2,2 gr Ketobase (XXV) löst man in 10 ml Äthanol. 1,4 gr Hydroxylamin-Hydrochlorid und 1,1 gr Kaliumhydroxid werden in wenig Wasser gelöst, mit 30 ml Äthanol versetzt und vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid abfiltriert. Zu 25 ml dieses Filtrats gibt man die äthanolische Lösung der Ketobase und erhitzt 1 Stunde unter Rückflußkühlung. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und läßt 24 Stunden bei 5° stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig verdünntem Alkohol nachgewaschen. Die Ausbeute beträgt 1,15 gr, entsprechend 51 % der Theorie. Der Schmelzpunkt der blaßgelben Nadelbüschel liegt nach dem Umkristallisieren bei 158 - 159°.

$C_{15}H_{14}N_2O$	Ber.:	N	11,75
Mol.Gew. 235,1	Gef.:	N	11,67

Semicarbazon des 3-Phenyl-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2)
(XXXII)

2,2 gr 3-Phenyl-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) löst man in 10 ml Äthanol, versetzt mit 25 ml einer von Kaliumchlorid befreiten Lösung von 2,2 gr salzsaurem Semicarbazid und 1,1 gr Kaliumhydroxid in 30 ml Äthanol. Anschließend kocht man 2 Stunden unter Rückflußkühlung. Nach mehrtägigem Stehen bei 20° scheidet sich beim Anreiben sehr rasch ein kristalliner Niederschlag ab, der nach dem Umlösen aus Äthanol in farblosen Nadeln kristallisiert und einen Schmelzpunkt von 205 - 208° unter Zersetzung aufweist. Die Ausbeute beträgt 2,8 gr, entsprechend 78 % der Theorie.



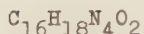
Mol.Gew. 280,3

Ber.: N 19,98

Gef.: N 20,05

Semicarbazon des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4'-pyridyl)-3-
butenon-(2) (XXXIII)

Eine Lösung von 0,4 gr 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2) in 5 ml Methanol wird mit 6 ml einer von Kaliumchlorid befreiten Lösung von 1,1 gr salzsaurem Semicarbazid und 0,6 gr Kaliumhydroxid in 25 ml Methanol versetzt und 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 4-tägigem Stehen saugt man die ausgeschiedenen Kristalle ab. Die Ausbeute beträgt 0,4 gr, entsprechend 84 % der Theorie. Nach dem Umlösen aus Methanol schmilzt das Semicarbazon bei 217 - 219° unter Zersetzung.



Mol.Gew. 298,3

Ber.: N 18,77

Gef.: N 18,24

Monophosphat des 3-(4'-Methoxyphenyl)-4-(4"-pyridyl)-3-
buten-2-on-(2,4-dinitrophenylhydrazon) (XXXIV)

0,25 gr 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4'-pyridyl)-3-butenon-(2)

werden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 5 ml einer Lösung von 2,5 gr 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 30 ml 85 %iger Phosphorsäure und 20 ml Äthanol versetzt. Nach 24 Stunden saugt man den gelbroten Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um. Die orangeroten, verfilzten Nadeln schmelzen bei 214 - 217° unter Zersetzung.

$C_{22}H_{19}N_5O_5 \cdot H_3PO_4$
Mol.Gew. 541,4

Ber.: N 12,93
Gef.: N 12,67

Hydrobromid der 3-Phenyl-4-(6'-methylpyridyl-2')-3-butenon-(2) (XXXV)

6,7 gr Phenylaceton (0,05 Mol), 5,4 gr 6-Methylpyridin-2-aldehyd (0,045 Mol), 15 ml Eisessig und 15 ml Bromwasserstoff-Eisessig werden, wie unter (XIX) beschrieben, gemischt und nach 24 Stunden mit Äther behandelt. Den zäher Rückstand reibt man mit wenig Äthanol an und saugt die nach mehrtägigem Stehen ausgeschiedenen Kristalle ab. Durch mehrmaliges Waschen mit Äthanol werden sie rein gelb. Die Ausbeute beträgt 13,4 gr = 94 % der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Isopropanol schmilzt das Hydrobromid bei 202° unter Zersetzung.

$C_{16}H_{15}NO \cdot HBr$
Mol.Gew. 318,1

Ber.: C 60,40 H 5,06 N 4,40
Gef.: C 60,22 H 5,17 N 4,52

Die freie Base stellt ein gelbliches Öl dar, das Hydrochlorid gelb-grüne Prismen vom Schmelzpunkt 195 - 197°.

Hydrobromid des 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(6'-methylpyridyl-2')-3-butenon-(2) (XXXVI)

8,2 gr 4-methoxyphenylaceton (0,05 Mol), 5,4 gr 6-Methylpyridin-2-aldehyd (0,045 Mol), 15 ml Eisessig und 15 ml Bromwasserstoff-Eisessig werden, wie unter (XIX) beschrieben,

behandelt. Nach 24 Stunden kann man 12 gr gelbe Kristalle, nach weiteren 24 Stunden 2 gr isolieren, was einer Gesamtausbeute von 89 % entspricht. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man gelb-grüne, fluoreszierende Nadeln vom Schmelzpunkt 241°.

$C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HBr$	Ber.:	C	58,66	H	5,20	N	4,02
Mol.Gew. 348,2	Gef.:	C	58,64	H	5,36	N	4,06

Die freie Base bildet farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 62 - 63°.

Salzsaures Salz des 3-Phenyl-4-(6'-methylpyridyl-2')-3-butenon-2-oxim (XXXVII)

Eine Lösung von 4,7 gr Ketobase (XXXV) in 5 ml Äthanol wird mit einer von Kaliumchlorid befreiten Lösung von 2,1 gr salzsaurem Hydroxylamin und 1,7 gr Kaliumhydroxid in 30 ml Äthanol 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das nach Abdunsten des Äthanols zurückbleibende gelbe Öl nimmt man in Äther auf, wäscht mit Wasser aus und destilliert den Äther ab. Das freie Oxim stellt ein dickflüssiges, gelbliches Öl dar. Die Ausbeute beträgt 3,9 gr, entsprechend 67 % der Theorie.

Das Hydrochlorid, durch Fällern mit ätherischer Salzsäure dargestellt, kristallisiert nach dem Umlösen aus Isopropanol in feinverfilzten weißen Nadelchen, die bei 198 - 199° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{16}H_{16}N_2O \cdot HCl$	Ber.:	N	9,70
Mol.Gew. 288,8	Gef.:	N	9,87

2-Phenacyl-6-methylpyridin (XXXVIII)

0,7 gr salzsaures Salz des 3-Phenyl-4-(6'-methylpyridyl-2')-3-butenon-2-oxim (XXXVII) werden mit 30 gr Polyphosphorsäure verrührt und 20 Minuten unter Rühren im Ölbad auf

100 - 105° erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man das braungefärbte Produkt mit Eiswasser und schüttelt mit Äther aus. Anschließend wird die wässrige Phase mit 50 %iger Kalilauge auf p_H 6 abgestumpft und quantitativ mit Äther extrahiert. Beim Einengen der ätherischen Lösung scheiden sich allmählich gelbe Kristalle ab, die nach einigen Tagen abgesaugt werden können. Nach dem Umkristallisieren aus 40 %igem Alkohol erhält man 0,25 gr gelbe Prismen, einer Ausbeute von 49 % der Theorie entsprechend. Der Schmelzpunkt liegt bei 79 - 80°.

$C_{14}H_{13}NO$	Ber.:	C	79,62	H	6,16	N	6,63
Mol.Gew. 211,2	Gef.:	C	79,56	H	6,24	N	6,62

3-Phenacylpyridin (XXXIX)

2 gr Oxim des 3-Phenyl-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXXI) wird mit 50 gr Polyphosphorsäure versetzt und im Ölbad unter Rühren 90 Minuten auf 110 - 115° erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man die zähe Flüssigkeit mit Eiswasser durch und schüttelt zur Entfernung der entstandenen Schmierer mit Äther aus. Die wässrige Phase wird unter Eiskühlung bis zu einem p_H von 6,0 abgestumpft. Anschließend extrahiert man mit Äther. Nach dem Abdunsten desselben hinterbleibt ein gelbes, zähflüssiges Öl, das in wenig Athanol gelöst und mit Wasser bis zur leichten Trübung versetzt wird. Nach mehreren Tagen haben sich etwa 50 mg gelblicher Kristalle abgeschieden, die beim Umlösen aus Petroläther in weißen, verfilzten Nadeln auskristallisieren und bei 43 - 44° schmelzen. Aus der Mutterlauge läßt sich trotz sorgfältiger Aufarbeitung kein definiertes Produkt mehr gewinnen. Die Ausbeute entspricht etwa 5 % der Theorie.

$C_{13}H_{11}NO$	Ber.:	C	79,16	H	5,56	N	7,11
Mol.Gew. 197,2	Gef.:	C	79,06	H	5,59	N	7,07

Perbromid des 3-Phenyl-4-(6'-methylpyridyl-2')-3-butenon-(2)-hydrobromids (XL)

1,0 gr Hydrobromid des 3-Phenyl-4-(6'-methylpyridyl-2')-3-butenon-(2) (XXXV) wird in 20 ml Eisessig unter schwachem Erwärmen gelöst und bei Raumtemperatur solange mit einer 20 %igen Lösung von Brom in Eisessig versetzt, bis keine gelbbraune Fällung mehr auftritt. Dazu sind etwa 5,5 ml notwendig. Man erwärmt das Gemisch 20 Minuten auf dem Wasserbad. Dabei scheiden sich ölige Tropfen ab, die beim Reiben nach dem Erkalten schnell kristallisieren. Nach 24 Stunden werden 1,35 gr gelbe Kristalle isoliert, die nach dem Trocknen bei 109° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 89,9 % der Theorie.

$C_{16}H_{16}NOBr_3$	Ber.:	C	40,18	H	3,37	Br	50,15
Mol.Gew. 478,0	Gef.:	C	40,66	H	3,54	Br	47,56

Bei Versuchen, das Perbromid durch Umkristallisieren aus Äthanol zu reinigen, wird es unter Rückbildung des Ausgangsketon-Hydrobromids zersetzt. Beim Lösen in Aceton tritt in der Kälte langsam, beim Erwärmen rascher, unter Bromwasserstoffbildung Entfärbung ein. Nach dem Eindunsten der Lösung erhält man ebenso das Ausgangsmaterial zurück. Beim längeren Erhitzen in Benzol unter Rückfluß entfärbt sich die Lösung und hinterläßt nach Abdestillieren des Benzols einen weißen, pulverigen Rückstand, der in Wasser langsam mit blauer Fluoreszenz löslich ist und nach dem Trocknen bei 330 - 335° unter Zersetzung schmilzt.

Beim trocknen Erhitzen des Perbromids über seinen Schmelzpunkt von 109° hinaus wird die Substanz wieder fest und entfärbt sich bei etwa 200° rasch, um sich ab etwa 300° unter grau-brauner Verfärbung zu zersetzen.

2-Phenyl-3,7-dimethylpyridin (XLI)

1,0 gr bromwasserstoffsäures Salz des 3-Phenyl-4-(6'-methylpyridyl-2')-3-butenon-(2) (XXXV) löst man in 45 ml Wasser

und gibt 15 ml 63 %ige Bromwasserstoffsäure und 5 gr Zinkstaub hinzu. Nach 10 Tagen wird filtriert und das Filtrat solange mit Wasser verdünnt, bis auf erneuten Wasserzusatz keine Trübung mehr auftritt. Man saugt den weißen Niederschlag ab, wäscht mit Äther nach und erhält nach dem Trocknen 1,0 gr einer weißen, amorphen Masse.

Zur Darstellung der freien Base wird das Produkt in heißem Wasser gelöst, die Lösung nach dem Abkühlen mit Äther gesättigt und mit Natriumkarbonatlösung alkalisiert. Den auftretenden weißen, flockigen Niederschlag saugt man ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus Aceton um. Die farblosen Nadeln schmelzen bei $133 - 134^{\circ}$.

$C_{15}H_{15}N$	Ber.:	C	86,80	H	6,83	N	6,33
Mol.Gew. 209,2	Gef.:	C	86,93	H	6,83	N	6,40

Die quantitative mikrobiologische Untersuchung des chlorwasserstoffsäuren Salzes des 3-Phenyl-4-(2'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XIX) und des Hydrobromids des 3-(3,4-Methylen-dooxyphenyl)-4-(3'-pyridyl)-3-butenon-(2) (XXVII) erfolgte nach der Agar-Diffusionsmethode:

Filtrierpapierscheiben von 6,3 mm Durchmesser werden in eine Lösung von 20 mg/ml der zu testenden Substanz getaucht und anschließend auf die Agarplatte gebracht. Nach der optimalen Bebrütungszeit wird der Hemmhofdurchmesser in Millimeter festgestellt. Werte unter 6,3 mm gelten als negative Ergebnisse.

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. L. Stevens, Smith Kline and French Laboratories, Philadelphia, USA, die Spasmolyseversuche im Institut für experimentelle Therapie der Universität Freiburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Marquardt durchgeführt.

D. Literaturverzeichnis

- 1) BARKENBUS C., J.F.DIEHL und G.R.VOGEL: J.Org.Chem.
20/2, 871 (1955)
- 2) BELL R.P.: Trans.Farad.Soc. 37, 717 (1941)
- 3) BÖHME H. und B.REICHERT: Arch.Pharm. 275, 437 (1937)
- 4) BOVET D. et F.BOVET-NITTI: Structure et activité
pharmacodynamique des médicaments
du système nerveux végétatif.
Verlag S.Karger, Basel 1948,
S.556
- 5) BRÜGEL W.: Einführung in die Ultrarotspek-
troskopie. Steinkopff-Verlag,
Darmstadt, 1954, S.209
- 6) BURCKHALTER J.H. und S.H.JOHNSON: J.Am.Chem.Soc. 73,
4835 (1951)
- 7) BUTH W., F.KÜLZ und K.W.ROSENMUND: Chem.Ber. 72, 19
(1939)
- 8) CODINGTON J. und E.MOSETTIG: J.Org.Chem. 17, 1023
(1952)
- 9) DORNOW A. und K.BRUNCKEN: Chem.Ber. 83, 189 (1950)
- 10) ERLÉNMEYER E.: Liebigs Ann.Chem. 337, 265 (1904)
- 11) FORMANEK K., H.HÖLLER, H.JANISCH und W.KOWAK: Pharm.
act. Helv. 33, 441 (1958)
- 12) GANSSER Ch.: Pharmazie 10, 73 (1955)
- 13) GEIGER W. und J.CONN: J.Am.Chem.Soc. 67, 112 (1951)
- 14) GOLDSCHMIEDT G.: Mon.Chem. 22, 659 (1902)
- 15) GOLDSCHMIEDT G. und G.KNÖPFER: Mon.Chem. 19, 412 (1898)
- 16) GUGGENHEIM M.: Die biogenen Amine. Verlag S.Karger,
Basel 1951, S.207

- 17) HARRIES C. und G.MÜLLER: Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 966
(1902)
- 18) HARRIES C. und G.H.LENART: Liebigs Ann.Chem. 410, 95
(1915)
- 19) HAUSSEK K.W. und W.VAHLE: Strahlentherapie 13, 41
(1922)
- 20) HENSEL H.R.: Angew.Chem. 65, 491 (1953)
- 21) HOERING P.: Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 3470 (1905)
- 22) HUND W.H. und R.J.FOSBINDER: J.Am.Chem.Soc. 63, 2771
(1941)
- 23) KAMODA M. und N.ITO: J.agric.Chem.Soc.Japan, 28, 791
(1954)
- 24) KAUFMANN A. und R.RADOSEVIC: Ber.dtsch.chem.Ges. 49,
675 (1916)
- 24a) KLOSA J.: Arch.Pharm. 289, 177 (1956)
- 25) KOHLSTAEDT E.: Dissertation Univ.Frankfurt/Main
1928
- 26) KRÖHNKE F., J.WOLFF und G.JENTSCH: Chem.Ber. 84, 399
(1951)
- 27) KUHN R. und L.BIRKOFER : Chem. Ber. 84, 659 (1951)
- 28) KUHN R. und H.HENSEL: Chem.Ber. 86, 1333 (1953)
- 29) LADENBURG A. und K.SCHOLTZE: Ber.dtsch.chem.Ges. 33,
1081 (1901)
- 30) LAURENT A. und C.GERHARDT: C.R.mens. 1845, 33
- 31) LENDLE A.: Pharmazeut.Zeitg. 81, 903 (1936)
- 32) LESHER G.Y., F.I.FROELICH et al.: J.Med.Pharm.Chem.
5, 1063 (1962)
- 33) MANNICH C.: Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 190 (1910)
- 34) MANNICH C. und M.SCHÜTZ: Arch.Pharm. 265, 648 (1927)
- 35) MARSHALL P., NAZZER UD DIN AHMAD und R.E.WESTON: Brit.
J.Pharmacol. 7, 85 (1952)

- 36) MATHES W. und W.SAUERMILCH: Ber.dtsch.chem.Ges. 84,
452 (1951)
- 36a) MATHES W. und W.SAUERMILCH: Chemiker-Zeitg. 82, 647
(1958)
- 37) MERZ K.W. und H.STOLTE: Arch.Pharm. 293, 92 (1960)
- 38) MILLER A., C.OSUCH, N.GOLDBERG und R.LEVINE: J.Am.
Chem.Soc. 78, 674. (1956)
- 39) MÜHLEMAN H.: Pharm.act.Helv. 26, 207 (1951)
- 40) OPFERMANN J.G.W.: DAS 1119272
- 41) OVERHOFF L., J.BOELKE und A.GORTER: Rec.trav.chim.
Pays-Bas 55, 293 (1936)
- 42) PETROW V. und B.STURGEON: J.Chem.Soc. London 1946
200; ibid. 884; ibid. 1949, 1157
- 43) PICTET A. und F.W.KAY: Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 1973
(1909)
- 44) ROSENKRANZ G., O.MANCERA, F.SONDHEIMER und C.J.DJERASSI:
J.Org.Chem. 21, 520 (1956)
- 45) ROSENMUND K.: Angew.Chem. 37, 58 (1924)
- 46) SCHRAUFSTÄTTER E. und S.DEUTSCH: Chem.Ber. 81, 489
(1948)
- 47) SNYDER H.R. und F.X.WERBER: J.Am.Chem.Soc. 72, 2962
(1950)
- 48) STENGER G.: Arzneimittelforschung 12, 617
(1962)
- 49) THORP U.: Ph.D.Thesis, London, University
1947, 24
- 50) WALLACH O.: Chem.Zentr. 1908, I, 638
- 51) WEIDEL H.: Ber.dtsch.chem.Ges. 12, 1994 (1879)
- 52) WEN FAN YÜ: Dissertation Universität Berlin
1934
- 53) WUNDERLICH H.: Pharmazie 15, 213 (1960)

Lebenslauf

Am 24. März 1930 wurde ich in München als Sohn des Mechanikers August Lechner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Fenzl, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in München trat ich 1943 in die Oberschule in Sonthofen im Allgäu ein. Durch Kriegsereignisse bedingt kam ich 1945 an die Oberrealschule in Mühldorf am Inn. Dort legte ich im Juli 1951 die Reifeprüfung ab.

Einem Jahr Volontärtätigkeit in der Schützenapotheke, München, schloß sich die zweijährige Praktikantenzeit in der Winthirapotheke, München, an. Im September 1954 legte ich das pharmazeutische Vorexamen ab. Es folgte anschließend das pharmazeutische Studium an der Universität München, das ich im Sommersemester 1958 mit dem Staatsexamen beendete.

Nach einer zweijährigen Tätigkeit in der Marienapotheke, Gmund a. Tegernsee, begann ich im Oktober 1960 am pharmazeutischen Institut der Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Reichert mit den praktischen Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation. Seit Wintersemester 1962/63 bin ich am oben genannten Institut als wissenschaftlicher Hilfsassistent tätig.

